

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

To:

United States Patent and Trademark
Office
(Box PCT)
Crystal Plaza 2
Washington, DC 20231
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 07 January 1999 (07.01.99)	
International application No. PCT/DE98/01306	Applicant's or agent's file reference M 4297 - hu/msl
International filing date (day/month/year) 08 May 1998 (08.05.98)	Priority date (day/month/year) 09 May 1997 (09.05.97)
<p>Applicant NAWROTH, Peter et al</p>	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

07 December 1998 (07.12.98)

in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Lazar Joseph Panakal Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	--

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts M 4297 – hu/ms1	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen PCT/DE 98/01306	Internationales Anmelddatum (Tag/Monat/Jahr) 08/05/1998	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 09/05/1997
Anmelder MERCKLE GMBH et al.		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 5 Blätter.

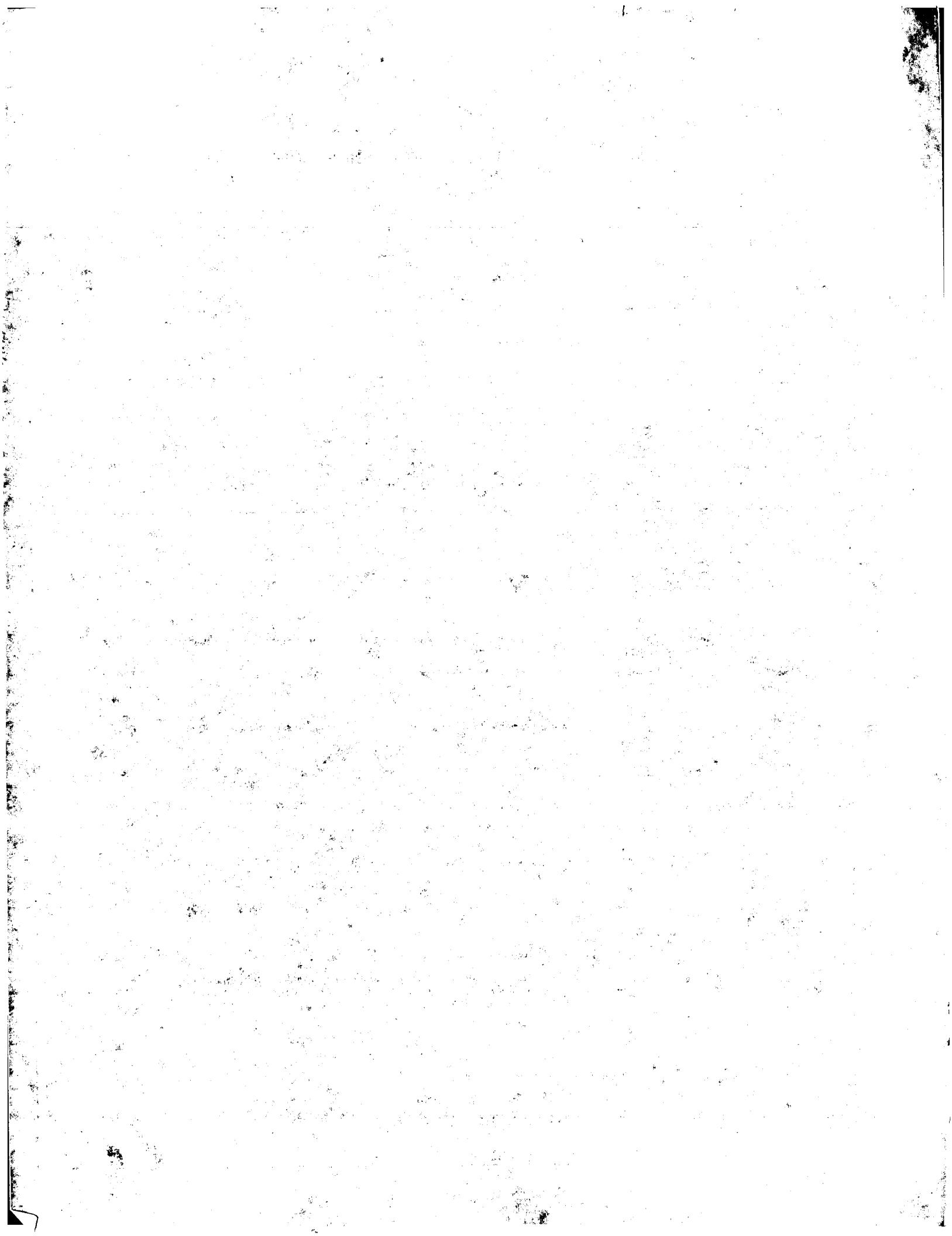
Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. **Bestimmte Ansprüche haben sich als nichtrecherchierbar erwiesen** (siehe Feld I).
2. **Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung** (siehe Feld II).
3. In der internationalen Anmeldung ist **ein Protokoll einer Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** offenbart; die internationale Recherche wurde auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt.
 - das zusammen mit der internationalen Anmeldung eingereicht wurde.
 - das vom Anmelder getrennt von der internationalen Anmeldung vorgelegt wurde,
 - dem jedoch keine Erklärung beigefügt war, daß der Inhalt des Protokolls nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der eingereichten Fassung hinausgeht.
 - das von der Internationalen Recherchenbehörde in die ordnungsgemäße Form übertragen wurde.
4. Hinsichtlich der **Bezeichnung der Erfindung**
 - wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
 - wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt.
5. Hinsichtlich der **Zusammenfassung**
 - wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
 - wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der Feld III angegebenen Fassung von dieser Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Internationalen Recherchenbehörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.
6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen:

Abb. Nr. _____ wie vom Anmelder vorgeschlagen keine der Abb.

weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.



INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 98/01306

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr. weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Bemerkung: Obwohl die Ansprüche 1-21 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. Ansprüche Nr. weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. Ansprüche Nr. weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

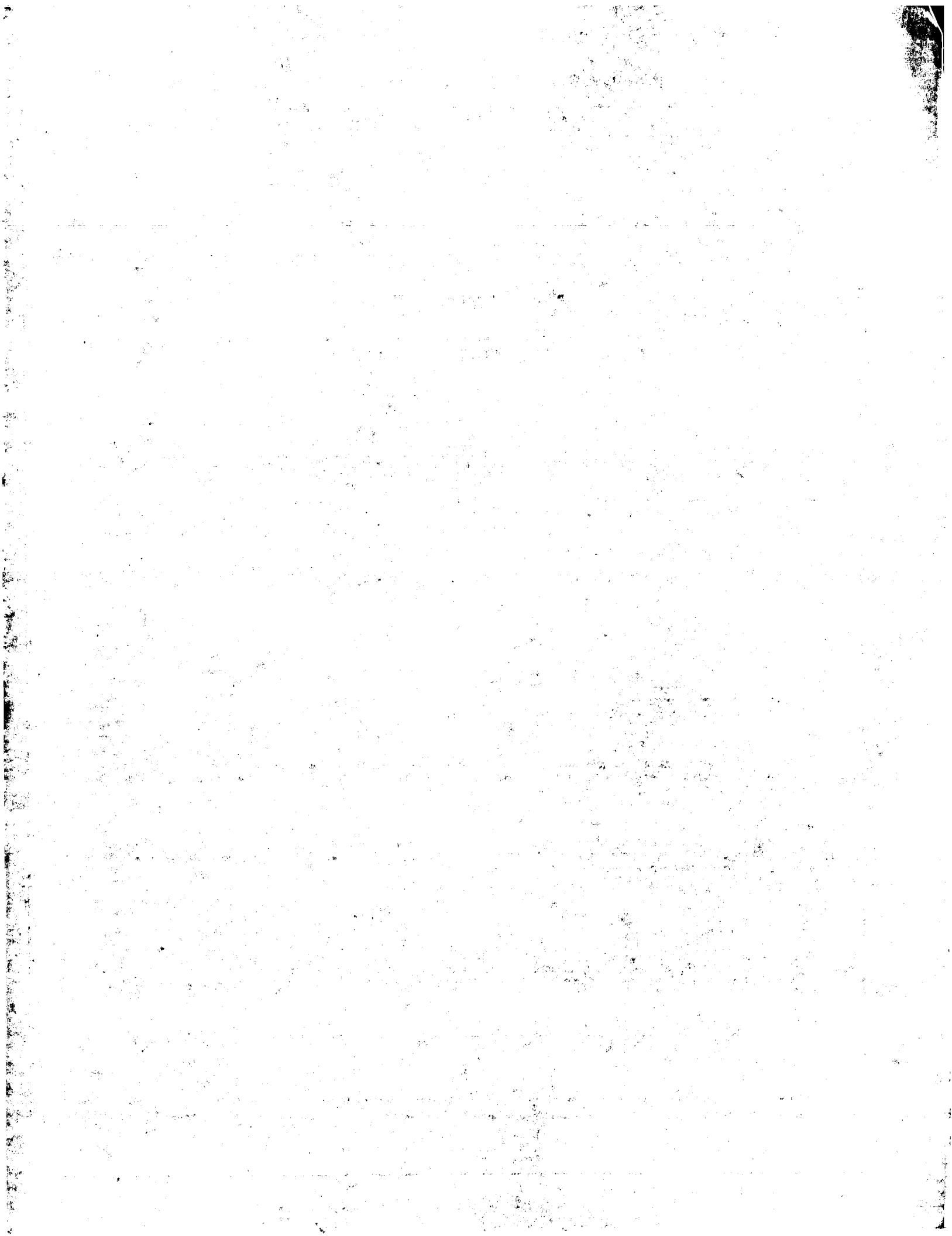
Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
 Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.



INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 98/01306

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 6 A61K38/36 A61K39/395 A61K31/70 //C12N15/12, C07K14/745,
 (A61K38/36, 38:19)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K C07K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	Y. ZHANG ET AL.: "TISSUE FACTOR CONTROLS THE BALANCE OF ANGIOGENIC AND ANTIANGIOGENIC PROPERTIES OF TUMOR CELLS IN MICE." THE JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, Bd. 94, Nr. 3, September 1994, Seiten 1320-1327, XP002081086 NEW YORK, N.Y., US siehe das ganze Dokument ---	1, 2, 7-18, 20, 21
Y	WO 94 05328 A (THE SCRIPPS RESEARCH INSTITUTE) 17. März 1994 siehe Ansprüche 1-12, 15-19; Beispiel IX ---	19
		-/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
 "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
 "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
 "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
 "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
 "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

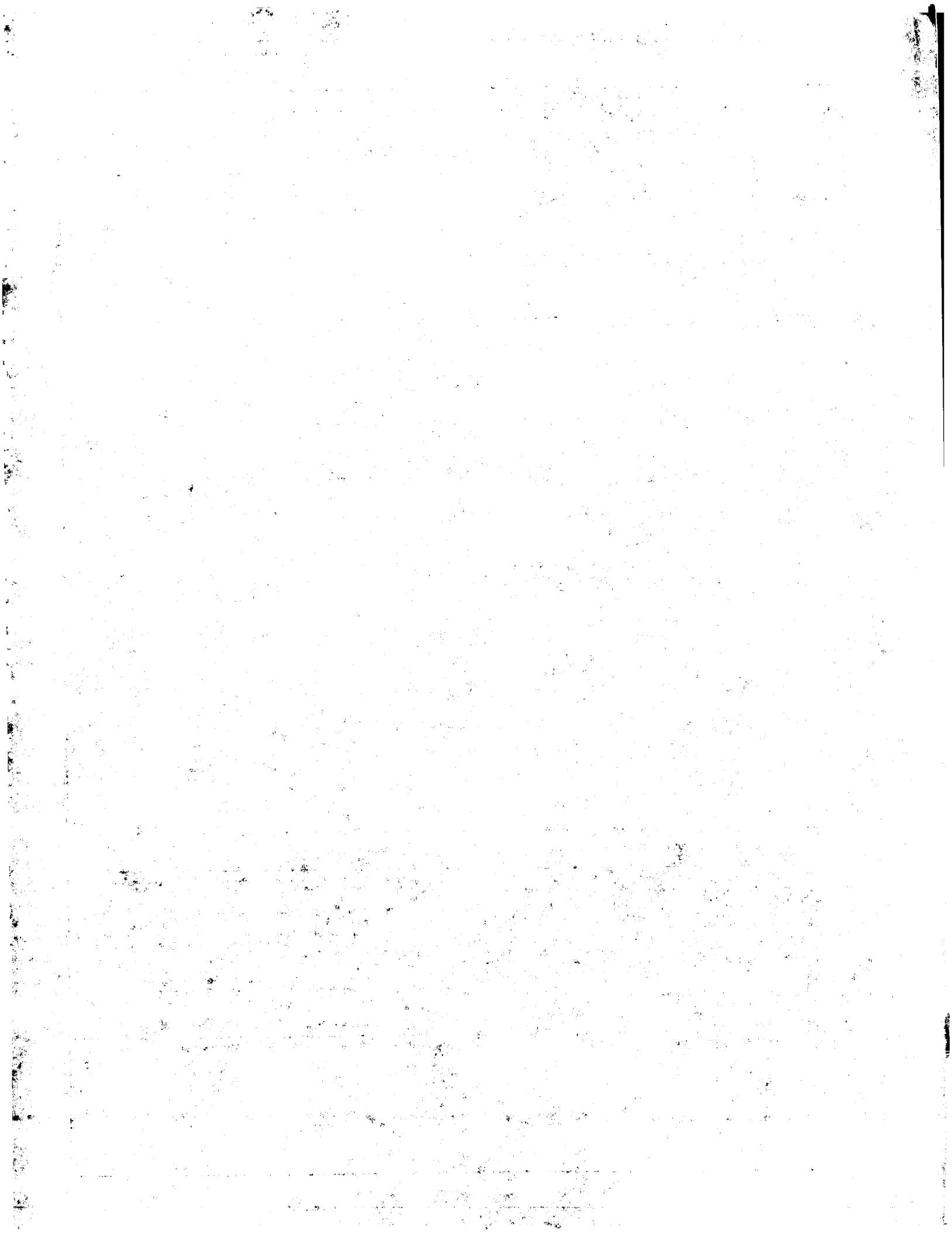
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

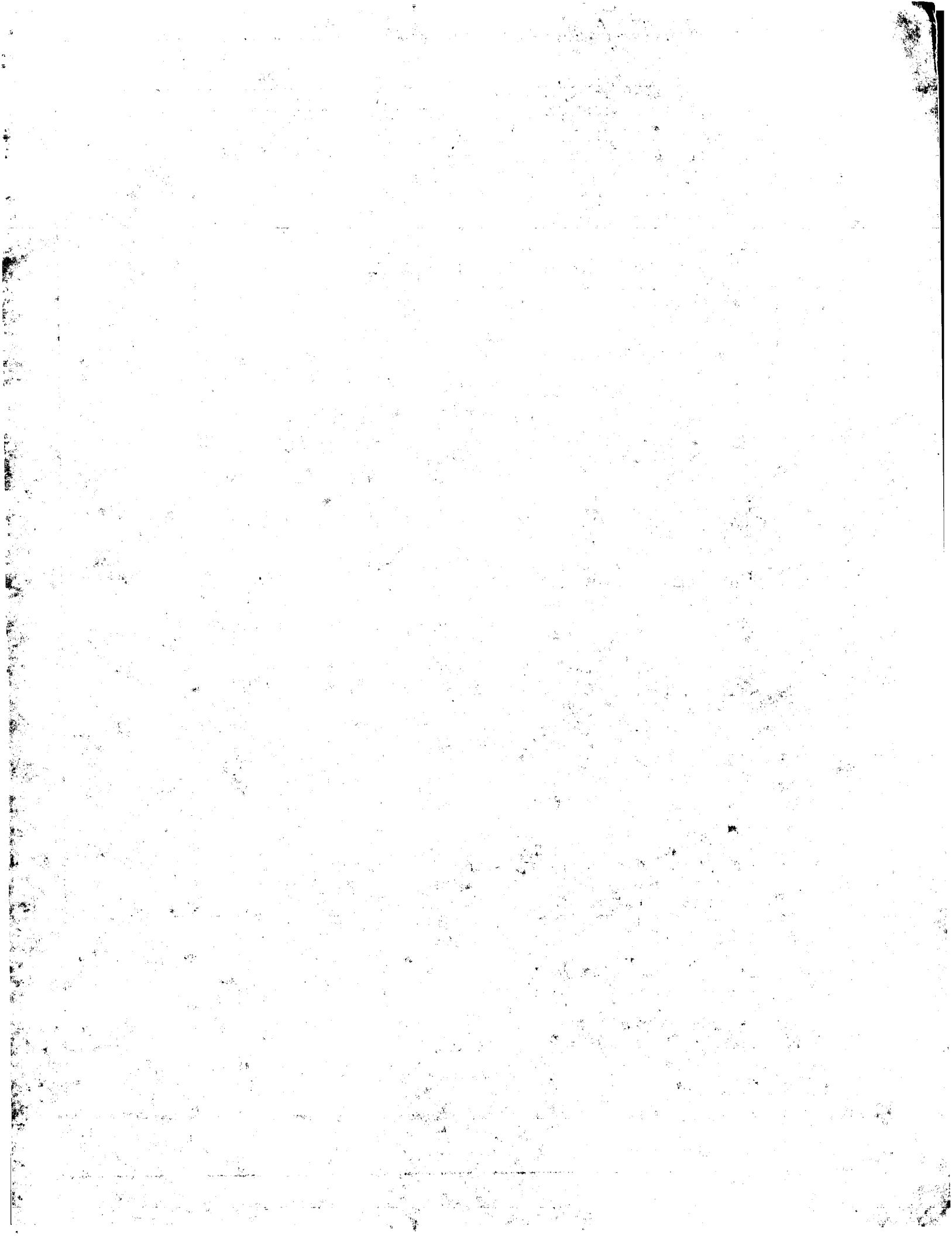
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
16. Oktober 1998	02/11/1998
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Ryckebosch, A



C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^o	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	M. SHOJI ET AL.: "TISSUE FACTOR (TF) REGULATES THE EXPRESSION OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (VEGF) IN VITRO AND AGIOGENESIS IN VIVO." BLOOD, Bd. 88, Nr. 10 SUPPL 1 (PART 1 OF 2), 15. November 1996, Seite 514a XP002081087 NEW YORK, N.Y., US siehe zusammenfassung nr.2046 (107-IV) ---	1,2,7-17
X	M. SHOJI ET AL.: "MOLECULAR MECHANISMS LINKING THROMBOSIS AND ANGIOGENESIS IN CANCER." TRENDS IN CARDIOVASCULAR MEDICINE, Bd. 7, Nr. 2, Februar 1997, Seiten 52-59, XP002081088 NEW YOK, N.Y., US siehe Seite 57, mittlere Spalte, Absatz 3 ---	1,2
X	P. CARMELIET ET AL.: "ROLE OF TISSUE FACTOR IN EMBRYONIC BLOOD VESSEL DEVELOPMENT." NATURE, Bd. 383, 5. September 1996, Seiten 73-75, XP002081089 LONDON GB siehe Seite 73, linke Spalte, Absatz 1 ---	1,2
A	J. CONTRINO ET AL.: "IN SITU DETECTION OF TISSUE FACTOR IN VASCULAR ENDOTHELIAL CELLS: CORRELATION WITH THE MALIGNANT PHENOTYPE OF HUMAN BREAST DISEASE." NATURE MEDICINE., Bd. 2, Nr. 2, Februar 1996, Seiten 209-215, XP002081090 NEW ORK, N.Y., US siehe das ganze Dokument ---	1-21
A	J.N. WILCOX ET AL.: "LOCALIZATION OF TISSUE FACTOR IN THE NORMAL VESSEL WALL AND IN THE ATHEROSCLEROTIC PLAQUE." PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, Bd. 86, April 1989, Seiten 2839-2843, XP002081091 WASHINGTON US siehe das ganze Dokument ---	1-21
E	WO 98 34634 A (ENTREMED, INC.) 13. August 1998 siehe Seite 8, Zeile 3 - Zeile 10; Ansprüche ---	18,21
		-/-



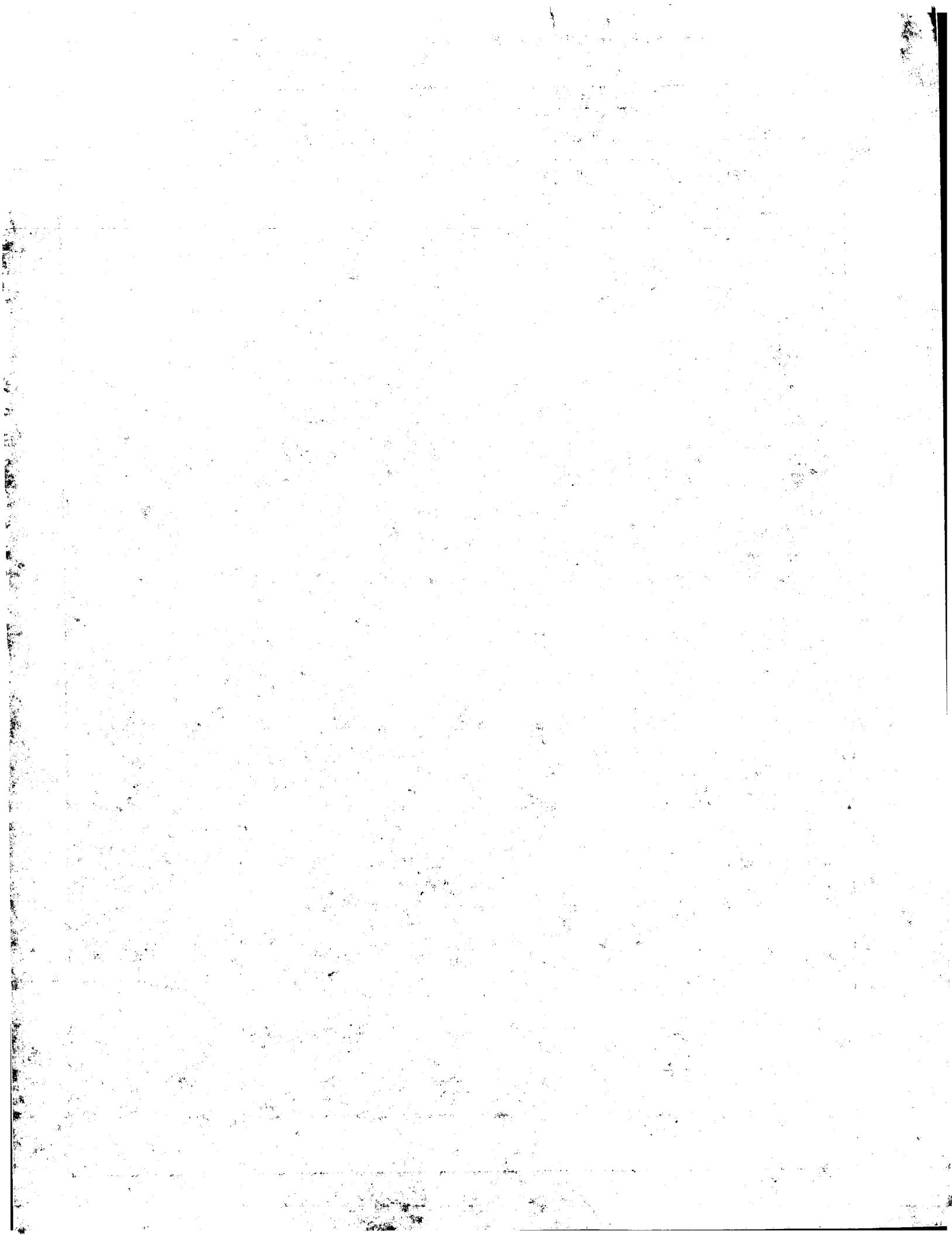
INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 98/01306

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
T	K. NAKAGAWA ET AL.: "THE ANGIOGENIC EFFECT OF TISSUE FCTOR ON TUMORS ND WOUNDS." SEMINARS IN THRMBOSIS AND HEMOSTASIS, Bd. 24, Nr. 3, 1998, Seiten 207-210, XP002081092 NEW YORK, N.Y., US siehe das ganze Dokument -----	1-21



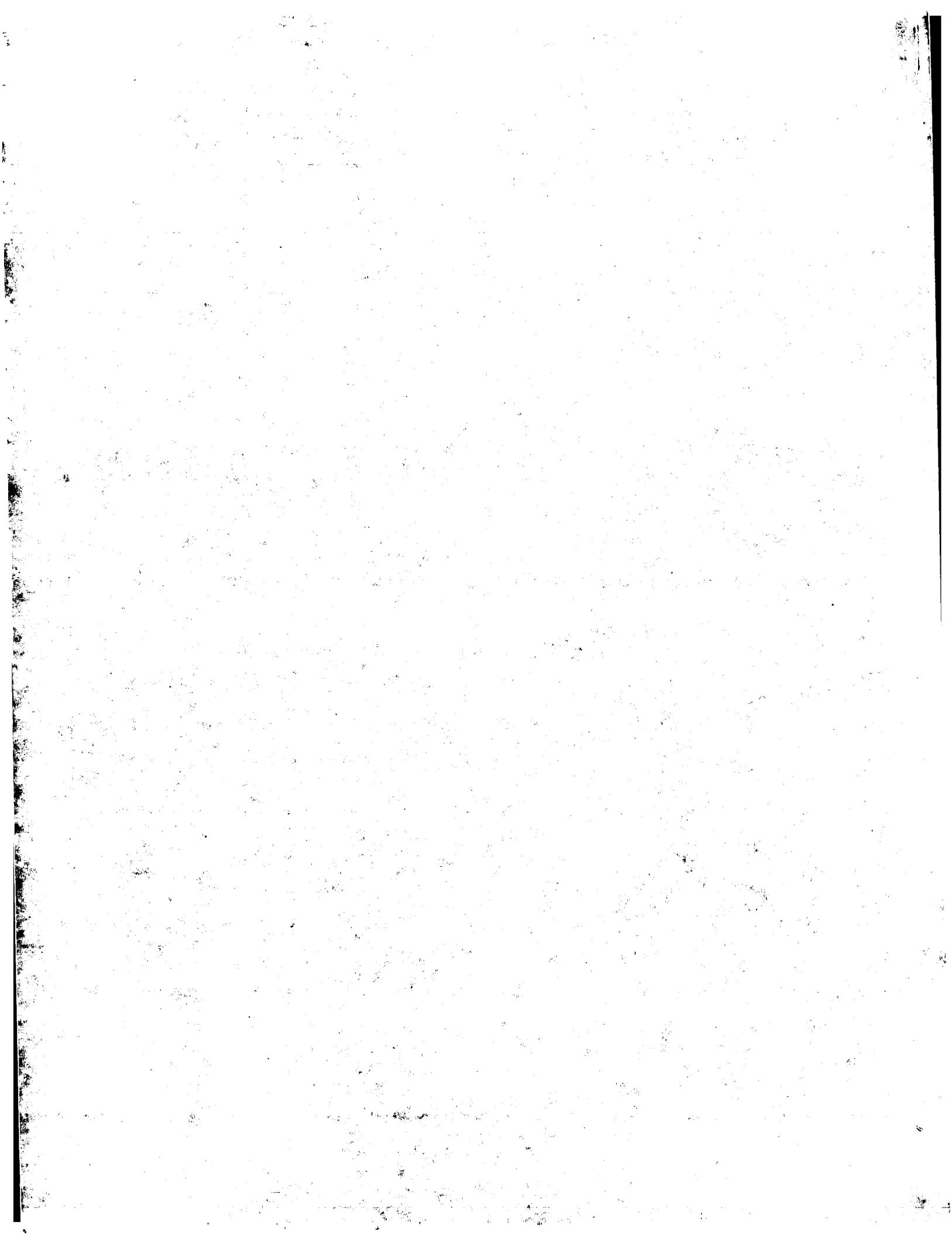
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 98/01306

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9405328	A 17-03-1994	AU 5093593 A	29-03-1994
WO 9834634	A 13-08-1998	NONE	





(51) Internationale Patentklassifikation⁶ : A61K 38/00		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/51321
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 19. November 1998 (19.11.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE98/01306		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 8. Mai 1998 (08.05.98)			
(30) Prioritätsdaten: 197 19 652.7 9. Mai 1997 (09.05.97) DE PCT/DE98/01278 7. Mai 1998 (07.05.98) WO			
(34) Land für die die regionale oder internationale Anmeldung eingereicht worden ist:		DE	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MERCKLE GMBH [DE/DE]; chem.-pharm Fabrik, Graf-Arco-Strasse 3, D-89079 Ulm (DE).		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(72) Erfinder; und			
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): NAWROTH, Peter [DE/DE]; Helmholtzstrasse 26, D-69207 Sandhausen (DE). NAKAGAWA, Katsumi [JP/JP]; 4-21-201, Kagamiishicho, Okitayama, Kita-ku, Kyoto 603 (JP). ZHANG, Youming [-DE]; Zimmer 23, Friedrich-Ebert-Anlage 51e, D-69117 Heidelberg (DE).			
(74) Anwalt: HUBER, Bernard; Truderinger Strasse 246, D-81825 München (DE).			

(54) Title: TISSUE FACTOR FOR INFLUENCING BLOOD VESSEL FORMATION**(54) Bezeichnung:** TISSUE-FAKTOR ZUR BEEINFLUSSUNG VON GEFÄSSBILDUNG**(57) Abstract**

The invention relates to the use of tissue factor for influencing, in particular activating, the formation of blood vessels, above all for wound healing.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Tissue-Faktor zur Beeinflussung von Gefäßbildung, insbesondere zur Aktivierung von Gefäßbildung, ganz besonders bei Wundheilung.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Tissue-Faktor zur Beeinflussung von Gefäßbildung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Tissue-Faktor zur Beeinflussung von Gefäßbildung, insbesondere zur Aktivierung von Gefäßbildung, ganz besonders bei Wundheilung.

5 Mittels Gefäßen wird der Körper mit Blut versorgt. Gefäße umfassen Endothel- und glatte Muskelzellen. Bei vielen Erkrankungen sind Gefäße bzw. deren Bildung beeinträchtigt. Solches findet sich z.B. bei gestörter Wundheilung, wie bei Diabetes mellitus, Vaskulitis, arterieller Verschlußkrankheit, chronischem venösen und infiziertem Ulcus. Auch gibt es große Probleme mit Wundheilung bei
10 Innervationsstörungen, wie Paraplegie, Lepra, Neuropathie, etc., und Dekubitus von Pflegebedürftigen. Ferner sind Nahtschwächen und Wundheilungsstörungen bei Operationen, insbesondere des Darms bzw. Transplantationen von Haut oder anderen Organen, bekannt. Bisher gibt es keine zufriedenstellenden Mittel, um bei Gefäßerkrankungen, insbesondere gestörter Wundheilung, eingreifen zu
15 können.

Der vorliegenden Erfindung liegt somit die Aufgabe zugrunde, ein Mittel bereitzustellen, mit dem vorstehendes erreicht werden kann.

20 Erfindungsgemäß wird dies durch die Gegenstände in den Patentansprüchen erreicht.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit die Verwendung von Tissue-Faktor zur Beeinflussung von Gefäßbildung, insbesondere zur Aktivierung von
25 Gefäßbildung, ganz besonders bei Wundheilung.

Die vorliegende Erfindung beruht auf der Erkenntnis des Anmelders, daß Tissue-Faktor in Wunden von Tieren zur Bildung von Gefäßen (Blutgefäßen) führt. Er

hat gefunden, daß die Gefäße Endothel- und glatte Muskelzellen aufweisen. Ferner hat er erkannt, daß mittels Tissue-Faktor Wundheilung erreicht werden kann. Des weiteren hat er gefunden, daß durch Inhibierung von Tissue-Faktor Gefäßbildung verhindert werden kann.

5

Tissue-Faktor ist ein Transmembran-Glykoprotein, das die Blutgerinnungsfaktoren VII bzw. VIIa bindet. Durch diese Bindung wird eine Aktivierung der Blutgerinnungsfaktoren X bzw. IX bewirkt, wodurch die Blutgerinnung über den extrinsischen bzw. intrinsischen Weg in Gang gesetzt wird. Tissue-Faktor hat ein 10 Molekulargewicht von 43-46 kD. Seine Primärstruktur ist bekannt, ebenso das Gen für Tissue-Faktor und dessen Lokalisierung auf dem Chromosom (vgl. Scarpati, E.M., et al., Biochemistry 26, (1987), 5234-5238).

10

Erfindungsgemäß wird Tissue-Faktor zur Aktivierung von Gefäßbildung, insbesondere bei Wundheilung, verwendet. Der Ausdruck "Tissue-Faktor" betrifft einen Tissue-Faktor jeglicher Art und Herkunft. Es kann ein tierischer oder menschlicher Tissue-Faktor sein. Er kann glykosyliert oder nicht-glykosyliert sein. Auch kann es ein Fragment von Tissue-Faktor sein, das die Fähigkeit hat, Gefäße, insbesondere bei Wundheilung, zu bilden. Der Tissue-Faktor kann eine 20 Wildtyp-Sequenz aufweisen. Auch kann seine Sequenz gegenüber der Wildtyp-Sequenz durch eine oder mehrere Aminosäuren verschieden sein. Ferner kann der Tissue-Faktor Teil eines Fusionsproteins sein.

20

In bevorzugter Ausführungsform liegt der Tissue-Faktor in Form einer exprimierbaren Nukleinsäure vor. Diese kann eine DNA und/oder RNA sein, wobei eine DNA, insbesondere eine genomische oder cDNA bzw. Fragmente davon, bevorzugt sind. Die vorstehenden Ausführungen hinsichtlich des Tissue-Faktor gelten hier entsprechend für die Nukleinsäure.

25

30

Die Expression der Nukleinsäure kann in üblicher Weise erreicht werden. Günstig kann es sein, wenn die Nukleinsäure, z.B. als DNA, insbesondere cDNA, in einem Vektor vorliegt, der zur Expression in tierischen Zellen geeignet ist. Solche

Expressionsvektoren sind dem Fachmann bekannt. Beispielsweise können es Virus- oder Plasmid-Vektoren sein. Vorteilhaft ist es, wenn die Vektoren nicht in das Genom von Zellen integrieren, sondern episomal in den Zellen verbleiben. Damit wird eine transiente Expression des Tissue-Faktor erreicht, was bevorzugt ist. Ferner kann die Nukleinsäure als DNA, insbesondere cDNA, unter der Kontrolle eines konstitutiven oder induzierbaren Promotors stehen. Ein induzierbarer Promotor kann z.B. Gewebe-, Organ- und/oder Tumor-spezifisch sein. Günstig kann es sein, wenn die Nukleinsäure als DNA, insbesondere cDNA, unter der Kontrolle des CMV-Promotors z.B. in dem Expressionsvektor pcDNA3 (Invitrogen), oder unter der Kontrolle des SV40 Promotors, z.B. in dem Expressionsvektor pSVK3 (Pharmacia) vorliegt. Solche mit pcDNA3-TF (Tissue-Faktor) bzw. pSVK3-TF bezeichnete Expressionsplasmide sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Besonders vorteilhaft kann es sein, wenn die Nukleinsäure als DNA, insbesondere cDNA, in einem Sindbis-Virus-Replikon-Vektor vorliegt. Ein solcher Vektor erlaubt eine extrem hohe Expression der Nukleinsäure. Ein Beispiel eines solchen Vektors ist das ELVS-Vektor-System von Viagene Inc.. Ein mit ELVS-TF (Tissue-Faktor) bezeichnetes Expressionsplasmid ist ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Zur Herstellung eines vorstehenden Vektors wird der Fachmann auf bekannte Verfahren zurückgreifen. Ergänzend wird auf Maniatis, T., et al., Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, 1982 verwiesen.

Erfindungsgemäß wird Tissue-Faktor zur Aktivierung von Gefäßbildung, insbesondere bei Wundheilung, verwendet. Der Begriff "Gefäßbildung" betrifft eine Gefäßbildung jeglicher Art und an jeglicher Stelle. Beispielsweise betrifft es eine Gefäßbildung, um beeinträchtigte, z.B. alte, Gefäße zu ersetzen. Solche können z.B. im Gehirn oder Herz vorliegen, wodurch ein Schlaganfall bzw. Infarkt verhindert oder behandelt werden kann. Auch kann einer Altersdemenz vorbeutet werden. Ferner betrifft es eine Gefäßbildung bei der Behandlung von Arteriosklerose, M. Crohn und C. ulcerosa, diabetischer Retinopathie und tiefer Beinvenenthrombose/Ulcus cruris sowie der Verhinderung von Rezidiven. Insbesondere betrifft es eine Gefäßbildung und Wundheilung. Der Ausdruck "Wund-

heilung" betrifft eine Wundheilung jeglicher Art und an jeglicher Stelle. Es kann normale und gestörte Wundheilung sein. Letztere findet sich insbesondere bei Erkrankungen, wie Diabetes mellitus, Vaskulitis, arterieller Verschlußkrankheit, chronischem venösen und/oder infiziertem Ulcus sowie schlecht heilendem 5 Magenulcus. Auch findet sich eine gestörte Wundheilung bei Innervationsstörungen, wie Paraplegie, Lepra, Neuropathie, etc., und Dekubitus bei Pflegebedürftigen. Des weiteren liegt eine gestörte Wundheilung vor, wenn Nahtschwächen und Heilungsstörungen nach Operationen, insbesondere des Darms und Transplantationen der Haut bzw. anderer Organe, auftreten. Darüberhinaus findet sich 10 eine gestörte Wundheilung bei Knochenfrakturen, Verbrennungen und Behandlungen mit Steroiden.

Erfindungsgemäß wird Tissue-Faktor in Form eines Proteins oder einer exprimierbaren Nukleinsäure zur Aktivierung von Gefäßbildung, insbesondere bei 15 Wundheilung, verabreicht. Günstig kann es sein, den Tissue-Faktor in Kombination mit weiteren die Gefäßbildung, insbesondere bei Wundheilung, fördern- den Faktoren, wie z.B. "vascular endothelial growth factor" (VEGF), zu ver- abreichen. Diese Faktoren können ebenfalls in Form von Proteinen und/oder exprimierbaren Nukleinsäuren vorliegen. Die Verabreichung von Tissue-Faktor 20 und den genannten Faktoren kann gleichzeitig oder nacheinander erfolgen. Die Art der Verabreichung von Tissue-Faktor alleine bzw. zusammen mit den ge- nannten Faktoren kann sich am Wirkungsort, d.h. an der Stelle, wo eine Gefäß- bildung, insbesondere bei Wundheilung, erfolgen soll, orientieren. Beispielsweise bietet es sich an, eine Stelle auf der Körperoberfläche lokal und eine im Inneren 25 des Körpers systemisch zu behandeln. Zur Verabreichung von Tissue-Faktor alleine bzw. zusammen mit den genannten Faktoren können übliche Verfahren verwendet werden. Für die lokale Verabreichung ist es z.B. günstig, den oder die Faktoren in Liposomen zu verpacken oder auf Träger, insbesondere Goldpartikel, zu absorbieren und die Liposomen an der entsprechenden Stelle des Körpers 30 aufzutragen bzw. die Träger, insbesondere Goldpartikel, in das Gewebe hinein- zuschießen. Ferner werden für die Verabreichung von Tissue-Faktor alleine bzw. zusammen mit den genannten Faktoren pharmazeutische Zusammensetzungen

bereitgestellt, die übliche Hilfsstoffe, wie Träger, Lösungsmittel, etc. enthalten können. Solche Zusammensetzungen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

5 Erfindungsgemäß wird Tissue-Faktor auch zur Inhibierung von Gefäßbildung verwendet. Hierzu kann der Tissue-Faktor in Form eines ihn inhibierenden Antikörpers vorliegen, ebenso kann der Tissue-Faktor in Form einer Nukleinsäure vorliegen, die eine "antisense"-Wirkung auf die Expression von Tissue-Faktor hat. Durch die Inhibierung von Gefäßbildung können insbesondere Tumorerkrankungen behandelt werden.

10 Mit der vorliegenden Erfindung ist es möglich, Gefäßbildung zu beeinflussen. Insbesondere kann Gefäßbildung aktiviert werden. Die erhaltenen Gefäße umfassen Endothel- und glatte Muskelzellen. Somit eignet sich die vorliegende Erfindung zur Vorbeugung und Behandlung der verschiedensten Erkrankungen. Beispiele solcher sind vorstehend angegeben. Insbesondere eignet sich die vorliegende Erfindung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Wundheilungsstörungen, ganz besonders bei Diabetes mellitus, wo es möglich ist, große, offene Wunden an den Extremitäten zu heilen. Des Weiteren kann mit der vorliegenden Erfindung eine Gefäßbildung inhibiert werden. Somit eignet sich die vorliegende Erfindung auch, Erkrankungen, wie Tumorerkrankungen, zu behandeln. Die vorliegende Erfindung liefert einen großen Beitrag zur modernen Medizin.

25 **Kurze Beschreibung der Zeichnung**

Fig. 1 zeigt die Bildung von Gefäßen (Blutgefäßen) in Wunden, die mit einem Tissue-Faktor exprimierenden Vektor (a) transfiziert worden sind. (b) ist ein Vektor, der für einen "antisense" Tissue-Faktor kodiert, und (c) eine Kontrolle.

30 Fig. 2 zeigt die Bildung von Gefäßen in Wunden, die mit einem Tissue-

- 6 -

Faktor exprimierenden Vektor (a) transfiziert worden sind. (b) ist ein Vektor, der für einen "antisense" Tissue-Faktor kodiert, und (c) eine Kontrolle. Die Gefäße sind durch Hämatoxylin/Eosin-Färbung sichtbar gemacht (Fig. 2A). In Fig. 2B ist die Anzahl der Gefäße graphisch dargestellt.

5

10

Fig. 3 zeigt das Vorliegen glatter Muskelzellen in neu gebildeten Gefäßen in Wunden, die mit einem Tissue-Faktor exprimierenden Vektor (a) transfiziert worden sind. (b) ist ein Vektor, der für einen "antisense" Tissue-Faktor kodiert, und (c) eine Kontrolle. Die Muskelzellen sind durch eine α -Actin-Färbung sichtbar gemacht (Fig. 3A). In Fig. 3B ist die Stärke der Färbung graphisch dargestellt

Die vorliegende Erfindung wird durch das Beispiel erläutert.

15

Beispiel: Herstellung eines Tissue-Faktor exprimierenden Plasmids und seine Verwendung zur Beeinflussung von Gefäßbildung, insbesondere zur Aktivierung von Gefäßbildung, ganz besonders bei Wundheilung

5 (A) in die BamHI-Stelle der "multiple-cloning site" von pcDNA3 (Invitrogen) wurde die gesamte translatierte Region (1,8 kb) des Maus-Tissue-Faktor-Gens integriert. Damit stand diese Region unter der Kontrolle des CMV-Promotors. Es wurde das Expressionsplasmid pcDNA3-TF erhalten. In gleicher Weise wurde in der EcoRI-Stelle der "multiple-cloning site" von pcDNA3 die kodierende Region (0,7 kb) des Maus-Tissue-Faktor-Gens in "antisense" Richtung integriert. Damit stand diese Region ebenfalls unter der Kontrolle des CMV-Promotors. Es wurde das Expressionsplasmid pcDNA3-TF-AS erhalten.

10

15 Auf den Rücken von drei weiblichen NOD Mäusen (Bomholtgaard, Dänemark) wurden jeweils 6 mm "full thickness" Wunden im Abstand von 8 - 10 mm zueinander gesetzt. Diesen Wunden wurden Mischungen verabreicht, die 2 μ g pcDNA3-TF (a), pcDNA3-TF-AS (b) bzw. pcDNA3 (Kontrolle (c) und jeweils 12 μ g DOTAP-Transfektionsreagens (Boehringer Mannheim) enthielten. Die Wunden wurden mit Ohmann Opraflex bedeckt.

20

25 Zum Nachweis der Bildung von Gefäßen (Blutgefäßen) in den Wunden wurden 6 bzw. 8 Tage nach Verabreichung der Mischungen jeweils 300 μ l Tinte (Nigrosin, Sigma) in die Schwanzvene der Mäuse injiziert. Danach wurden die Tiere getötet und die Hautpartien mit den Wunden unter dem Mikroskop untersucht.

30 Es zeigte sich, daß bei Verabreichung eines Tissue-Faktor exprimierenden Vektors (a) Gefäße (Blutgefäße) in Wunden gebildet und somit Wundheilung gefördert wird. Ferner zeigte sich, daß ein

- 8 -

"antisense" Tissue-Faktor die Bildung von Gefäßen inhibieren kann.

(B) Wie unter (A) beschrieben, wurden sechs NOD-Mäuse behandelt.

5 Nach 6 bzw. 8 Tagen wurden die Tiere getötet und die entsprechenden Hautpartien unter dem Mikroskop untersucht, nachdem sie einer α -Actinfärbung (mit Sm-Actin Antikörper von Dianova) unterzogen worden waren.

10 Es zeigte sich, daß in den gebildeten Gefäßen glatte Muskelzellen vorliegen.

Patentansprüche

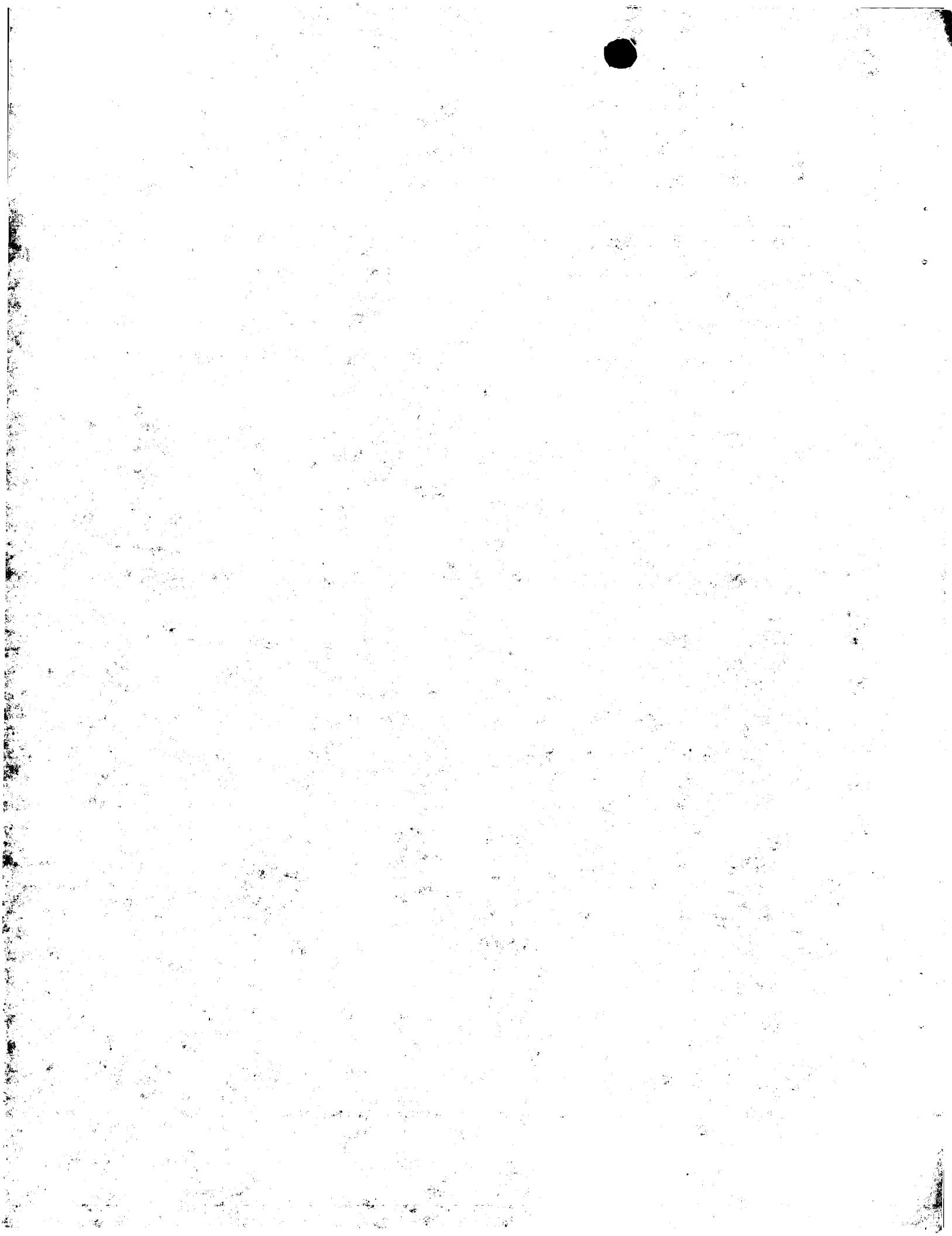
- 5 1. Verwendung von Tissue-Faktor oder einem Fragment davon zur Beeinflussung von Gefäßbildung.
- 10 2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Beeinflussung eine Aktivierung von Gefäßbildung ist.
- 15 3. Verwendung nach Anspruch 2, wobei es sich um die Gefäßbildung bei Wundheilung handelt.
- 20 4. Verwendung nach Anspruch 2 oder 3, wobei es sich um die Wundheilung bei Diabetis mellitus, Vaskulitis, arterieller Verschlußkrankheit, chronischem venösem und infiziertem Ulcus, Innervationsstörungen, Dekubitus und Nahtschwächen bei Operationen handelt.
- 25 5. Verwendung nach Anspruch 2 oder 3, wobei es sich um die Gefäßbildung bei Arteriosklerose, M. Crohn und C. ulcerosa, diabetischer Retinopathie und tiefer Beinvenenthrombose/Ulcus cruris handelt.
- 30 6. Verwendung nach Anspruch 2, wobei es sich um die Gefäßbildung zum Ersetzen von beeinträchtigten Gefäßen handelt.
7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1-6, wobei der Tissue-Faktor oder ein Fragment davon als exprimierbare Nukleinsäure vorliegt.
8. Verwendung nach Anspruch 7, wobei die Expression der Nukleinsäure transient ist.
9. Verwendung nach Anspruch 7 oder 8, wobei die Nukleinsäure eine DNA

ist.

10. Verwendung nach einem der Ansprüche 7-9, wobei die Nukleinsäure unter der Kontrolle eines konstitutiven oder induzierbaren Promotors steht.
- 5
11. Verwendung nach einem der Ansprüche 7-10, wobei die Nukleinsäure in einem Sindbis-Virus-Replikon-Vektor vorliegt.
- 10
12. Verwendung nach einem der Ansprüche 7-10, wobei die Nukleinsäure unter der Kontrolle eines CMV- oder SV40-Promotors steht.
- 15
13. Verwendung nach einem der Ansprüche 1-12, wobei der Tissue-Faktor in einem Liposom oder auf einem Träger, insbesondere Goldpartikel, vorliegt.
14. Verwendung nach einem der Ansprüche 1-13, wobei der Tissue-Faktor in Kombination mit weiteren die Bildung von Gefäßen fördernden Faktoren vorliegt.
- 20
15. Verwendung nach Anspruch 14, wobei die Faktoren als exprimierbare Nukleinsäuren vorliegen.
16. Verwendung nach Anspruch 14 oder 15, wobei einer der Faktoren VEGF ist.
- 25
17. Verwendung nach einem der Ansprüche 1-16, wobei der Tissue-Faktor in einer pharmazeutischen Zusammensetzung vorliegt.
18. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Beeinflussung eine Inhibierung von Gefäßbildung ist.
- 30

- 11 -

19. Verwendung nach Anspruch 18, wobei der Tissue-Faktor in Form eines ihn inhibierenden Antikörpers vorliegt.
20. Verwendung nach Anspruch 18, wobei der Tissue-Faktor in Form einer Nukleinsäure vorliegt, die eine "antisense"-Wirkung auf die Expression von Tissue-Faktor hat.
21. Verwendung nach einem der Ansprüche 18-20, wobei die Gefäßbildung bei einer Tumorerkrankung inhibiert wird.

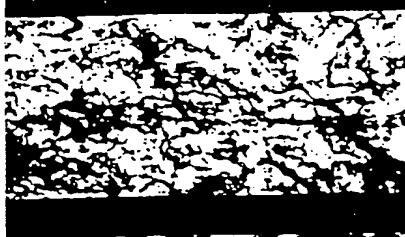


1/5

(a)



(b)



(c)

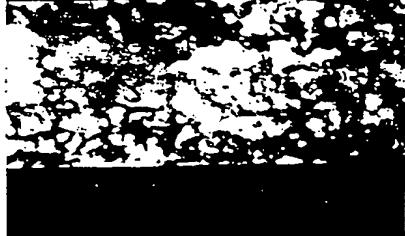
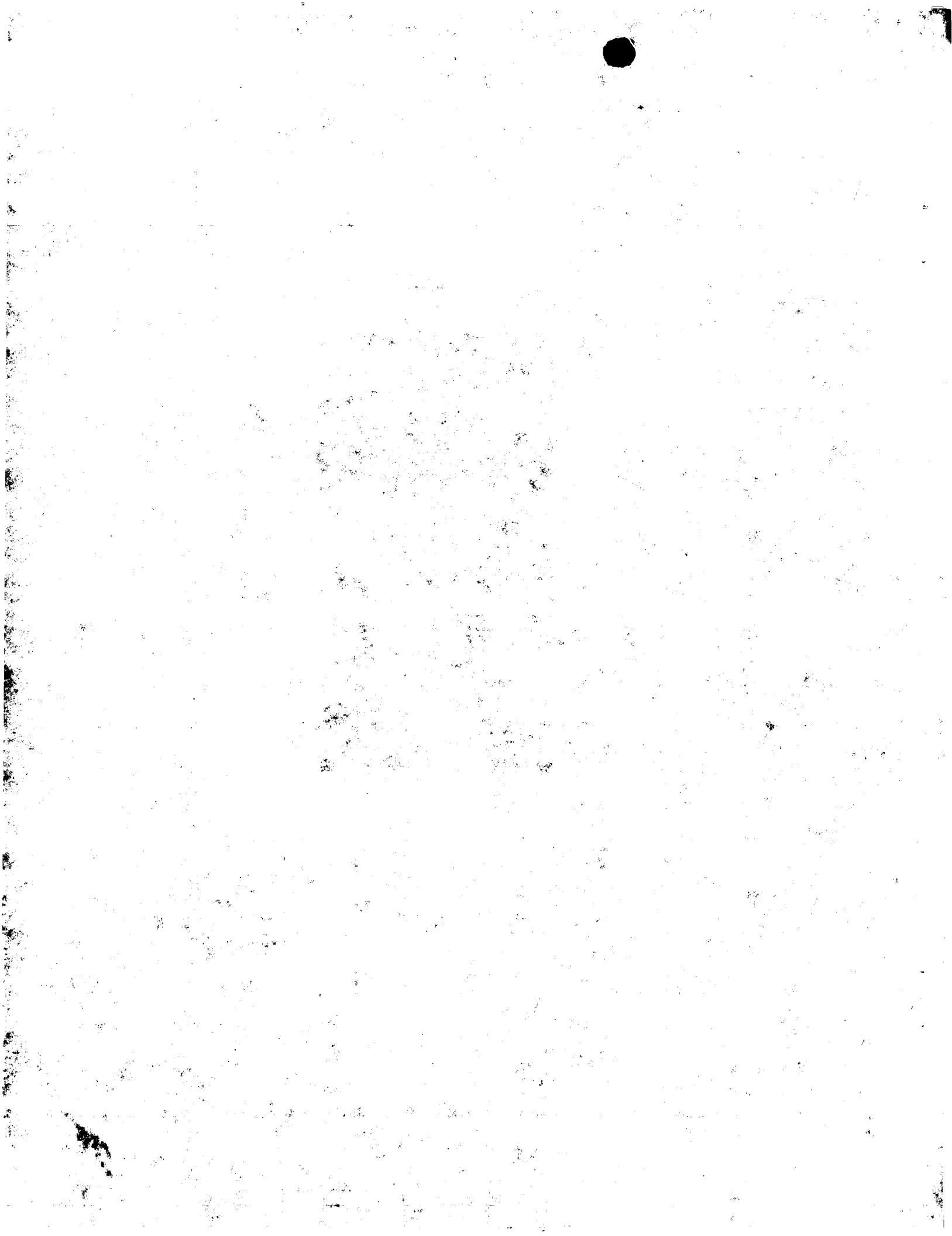
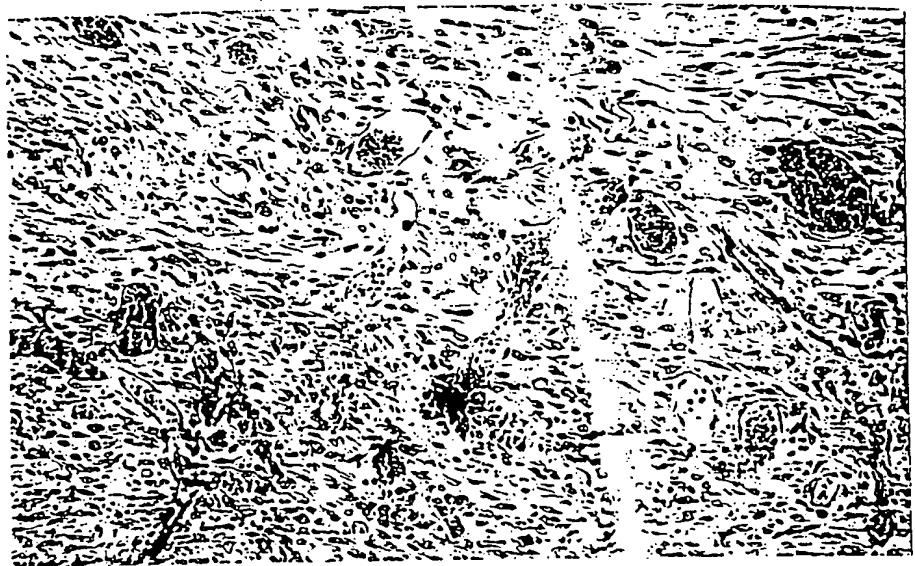


Fig. 1



2/5

(a)



(c)



(b)

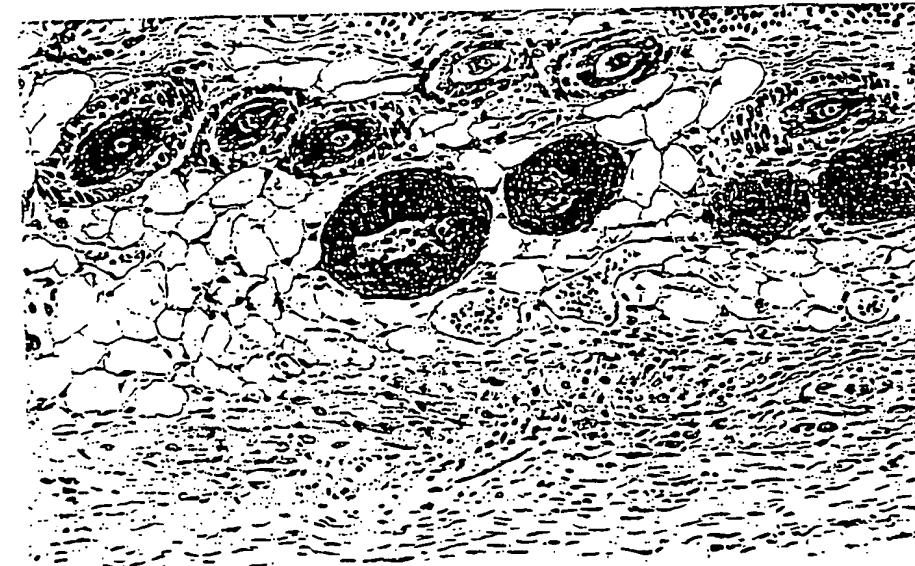


Fig. 2A

3/5

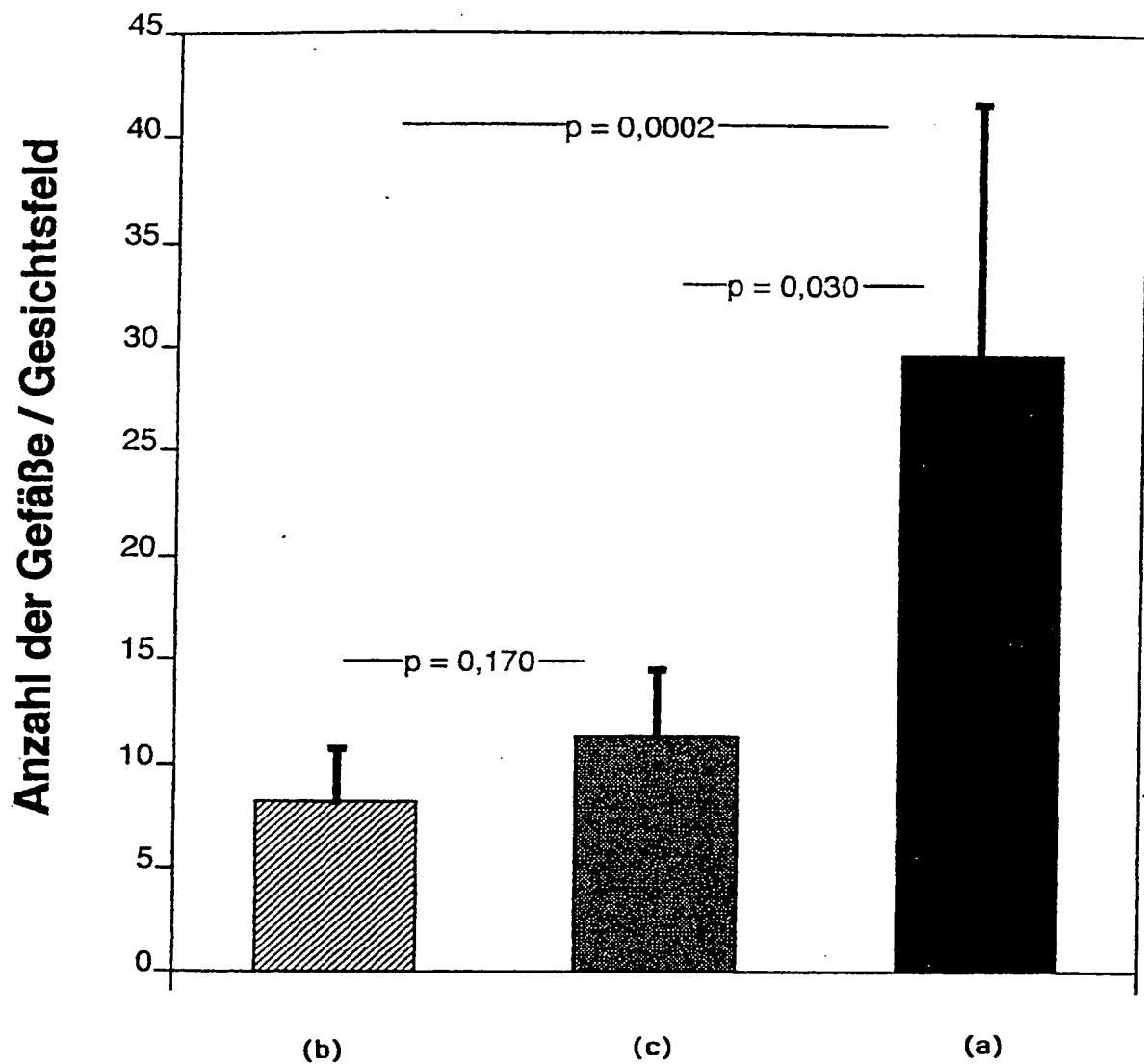


Fig. 2B



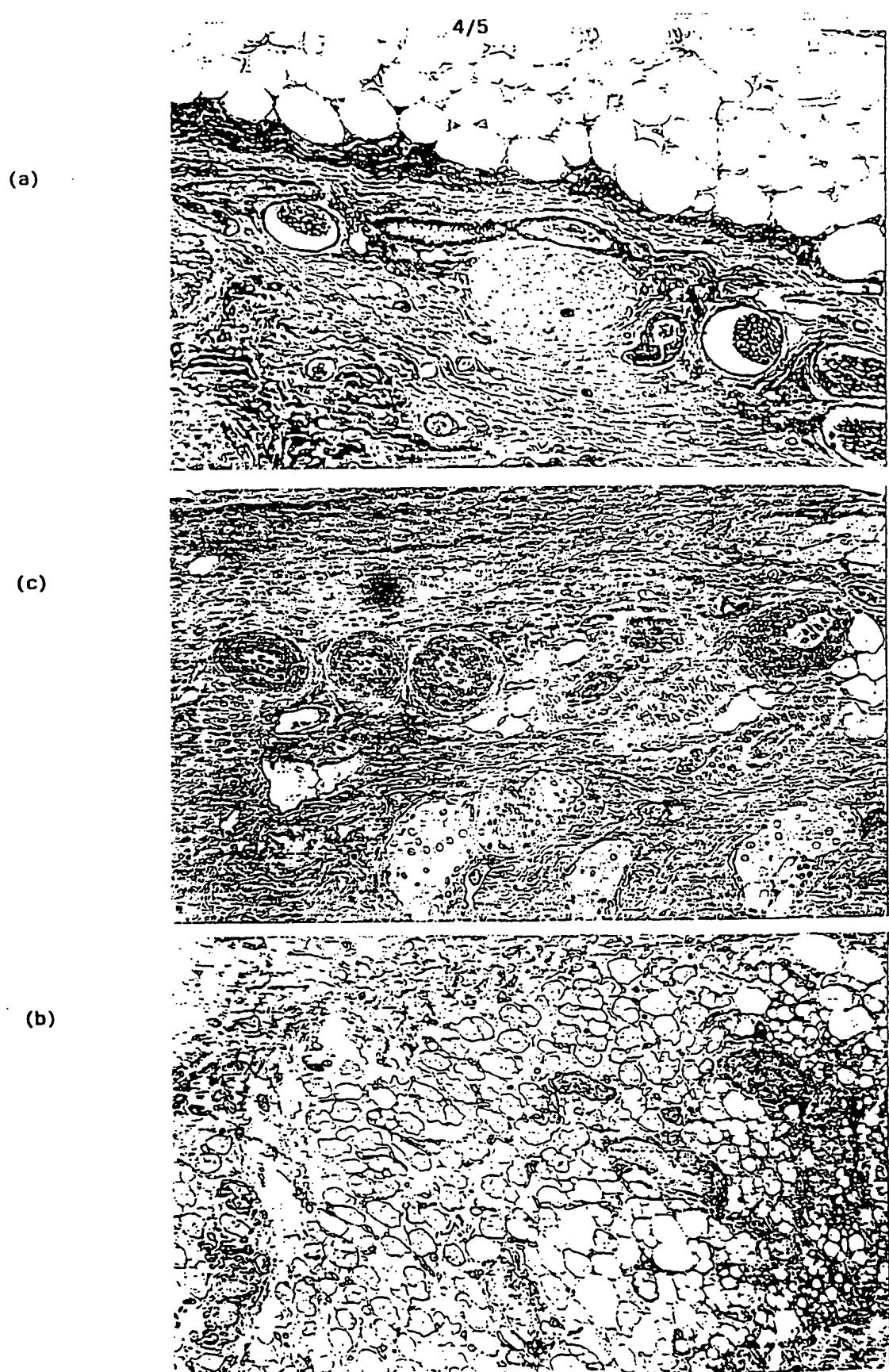
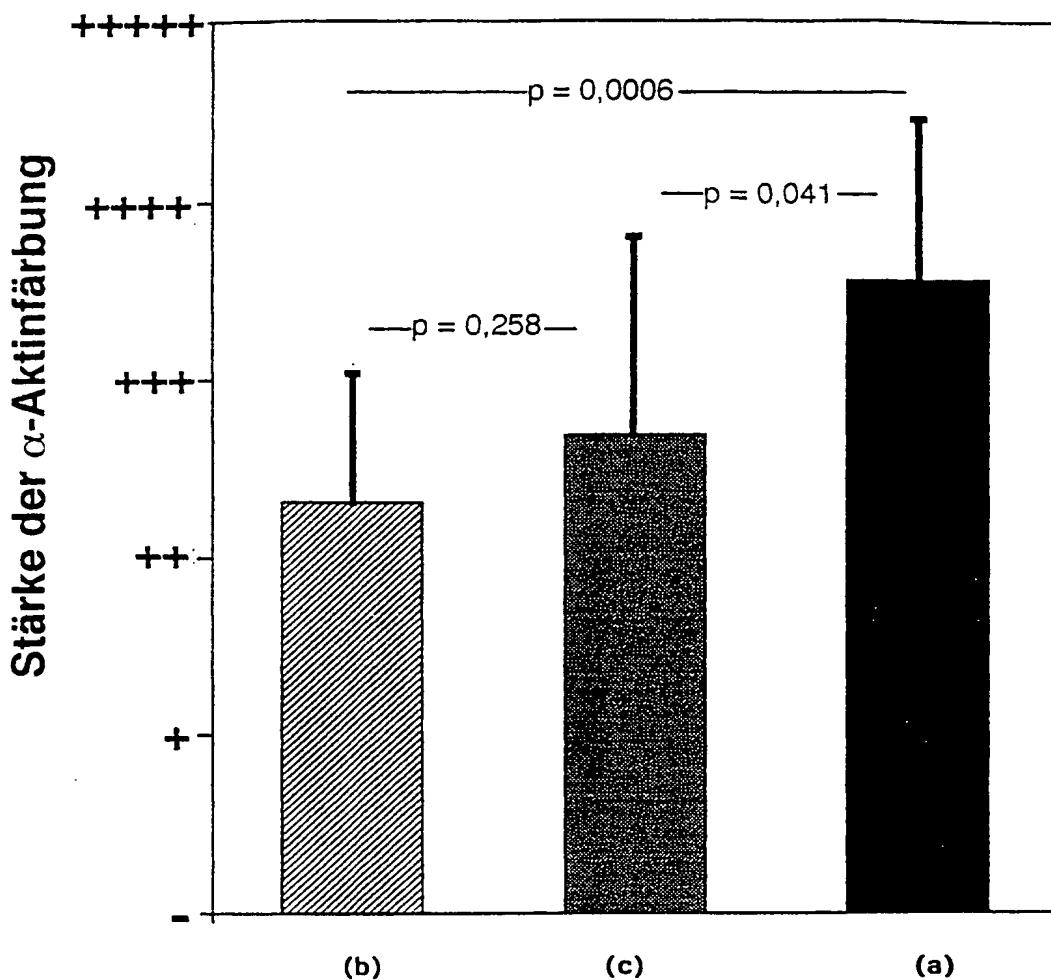


Fig. 3A

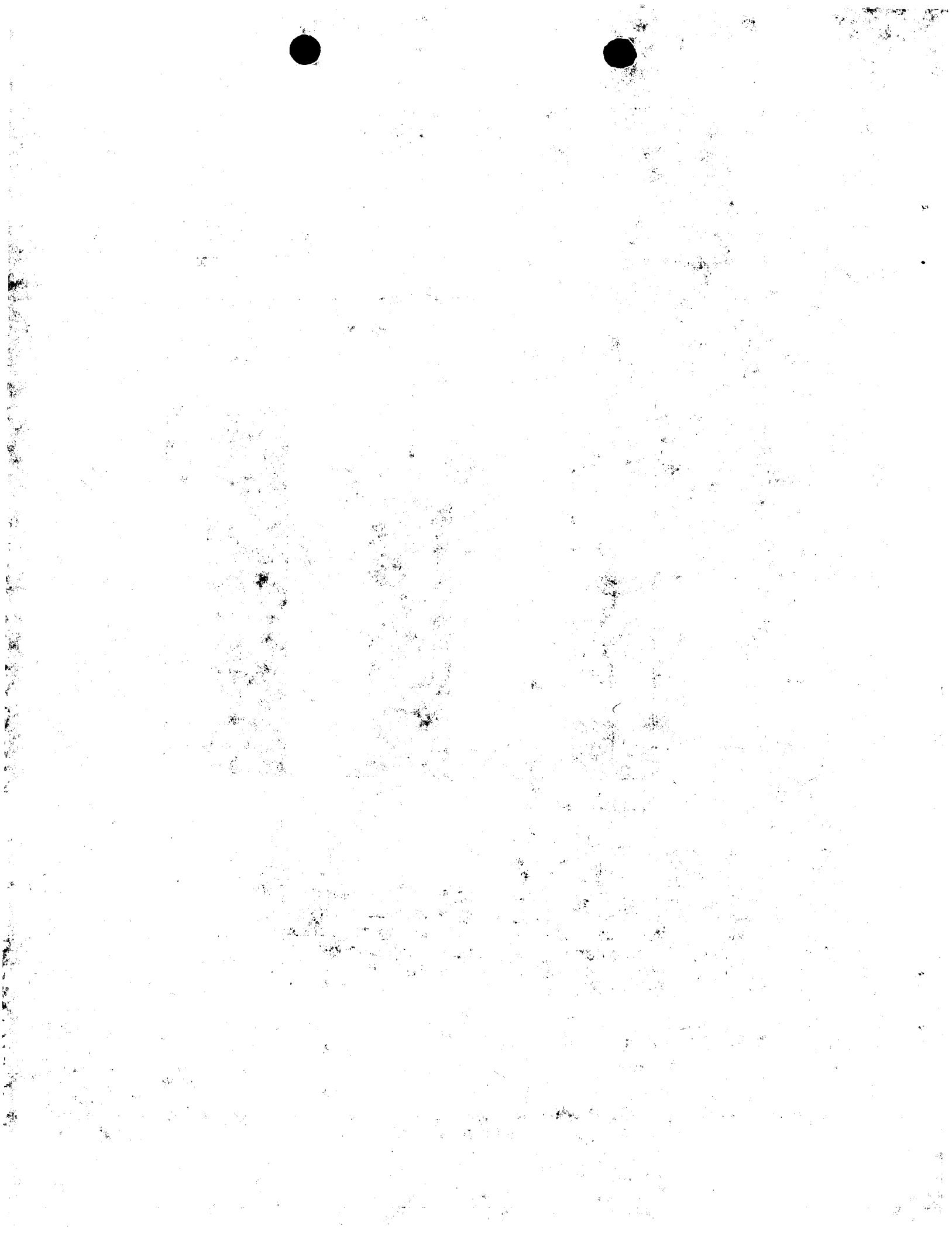


5/5

Graduierung der α -Aktinfärbung:

- = keine Färbung
- + = schwache Färbung in einzelnen Bereichen der Gefäßwände
- ++ = schwache Färbung des gesamten Gefäßes
- +++ = teils schwache, teils starke Färbung der Gefäßwand
- ++++ = starke Färbung der gesamten Gefäßwand
- +++++ = sehr starke Färbung in allen Bereichen des Gefäßes

Fig. 3B



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 98/01306

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K38/36 A61K39/395 A61K31/70 //C12N15/12, C07K14/745,
(A61K38/36, 38:19)

According to International Patent Classification(IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Y. ZHANG ET AL.: "TISSUE FACTOR CONTROLS THE BALANCE OF ANGIOGENIC AND ANTIANGIOGENIC PROPERTIES OF TUMOR CELLS IN MICE." THE JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, vol. 94, no. 3, September 1994, pages 1320-1327, XP002081086 NEW YORK, N.Y., US see the whole document ---	1, 2, 7-18, 20, 21
Y	WO 94 05328 A (THE SCRIPPS RESEARCH INSTITUTE) 17 March 1994 see claims 1-12, 15-19; example IX ---	19
Y	---	19

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 October 1998

Date of mailing of the international search report

02/11/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ryckebosch, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 98/01306

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	M. SHOJI ET AL.: "TISSUE FACTOR (TF) REGULATES THE EXPRESSION OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (VEGF) IN VITRO AND AGIOGENESIS IN VIVO." BLOOD, vol. 88, no. 10 SUPPL 1 (PART 1 OF 2), 15 November 1996, page 514a XP002081087 NEW YORK, N.Y., US see abstract nr.2046 (107-IV) ---	1,2,7-17
X	M. SHOJI ET AL.: "MOLECULAR MECHANISMS LINKING THROMBOSIS AND ANGIOGENESIS IN CANCER." TRENDS IN CARDIOVASCULAR MEDICINE, vol. 7, no. 2, February 1997, pages 52-59, XP002081088 NEW YORK, N.Y., US see page 57, middle column, paragraph 3 ---	1,2
X	P. CARMELIET ET AL.: "ROLE OF TISSUE FACTOR IN EMBRYONIC BLOOD VESSEL DEVELOPMENT." NATURE, vol. 383, 5 September 1996, pages 73-75, XP002081089 LONDON GB see page 73, left-hand column, paragraph 1 ---	1,2
A	J. CONTRINO ET AL.: "IN SITU DETECTION OF TISSUE FACTOR IN VASCULAR ENDOTHELIAL CELLS: CORRELATION WITH THE MALIGNANT PHENOTYPE OF HUMAN BREAST DISEASE." NATURE MEDICINE., vol. 2, no. 2, February 1996, pages 209-215, XP002081090 NEW YORK, N.Y., US see the whole document ---	1-21
A	J.N. WILCOX ET AL.: "LOCALIZATION OF TISSUE FACTOR IN THE NORMAL VESSEL WALL AND IN THE ATHEROSCLEROTIC PLAQUE." PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, vol. 86, April 1989, pages 2839-2843, XP002081091 WASHINGTON US see the whole document ---	1-21
E	WO 98 34634 A (ENTREMED, INC.) 13 August 1998 see page 8, line 3 - line 10; claims ---	18,21
		-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 98/01306

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
T	K. NAKAGAWA ET AL.: "THE ANGIOGENIC EFFECT OF TISSUE FCTOR ON TUMORS ND WOUNDS." SEMINARS IN THRMBOSIS AND HEMOSTASIS, vol. 24, no. 3, 1998, pages 207-210, XP002081092 NEW YORK, N.Y., US see the whole document -----	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/DE 98/01306**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Observation: Although claims 1-21 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

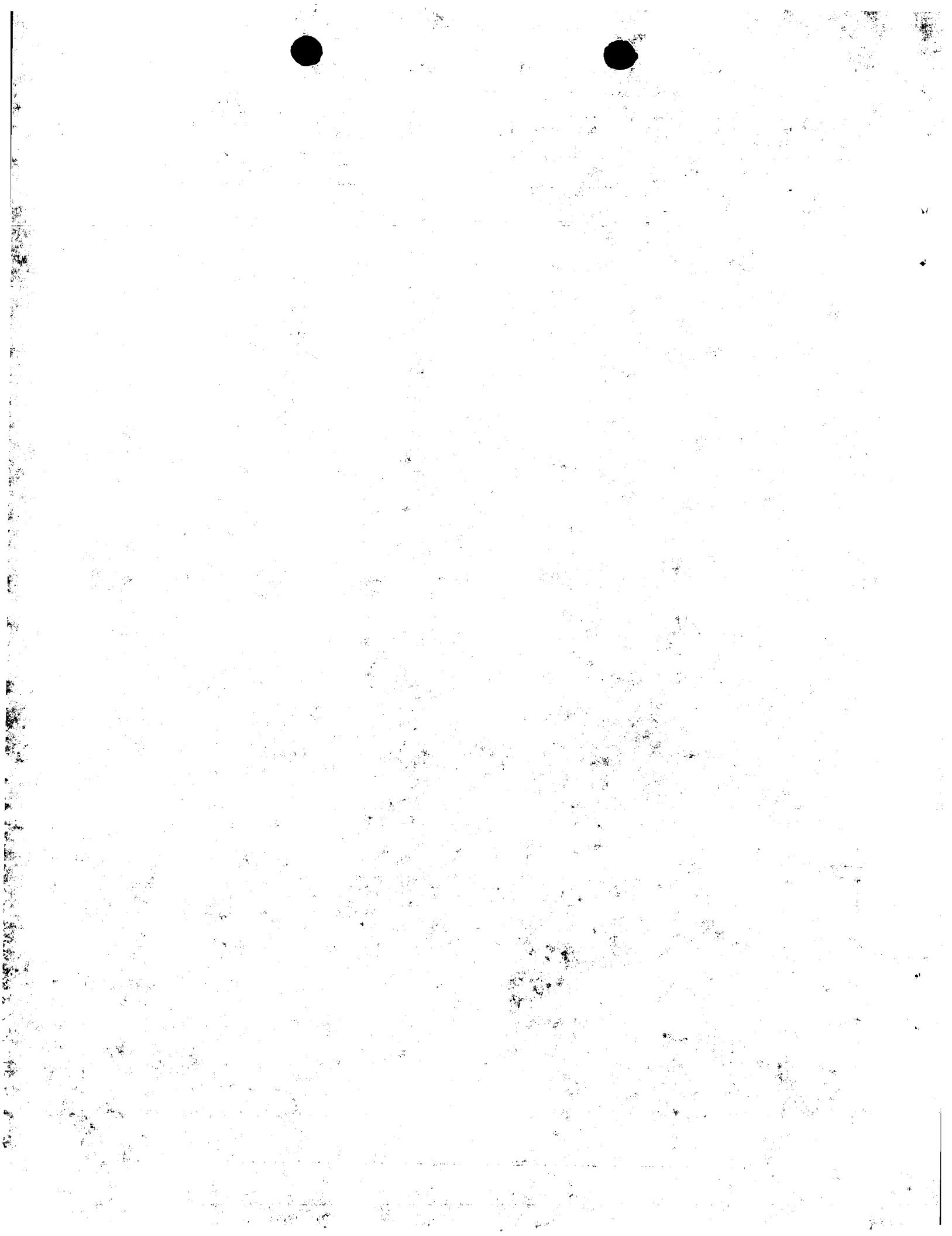
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 98/01306

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9405328	A 17-03-1994	AU 5093593 A	29-03-1994
WO 9834634	A 13-08-1998	NONE	



INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. nationales Aktenzeichen

PCT/DE 98/01306

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A61K38/36 A61K39/395 A61K31/70 //C12N15/12, C07K14/745,
(A61K38/36, 38:19)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K C07K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	Y. ZHANG ET AL.: "TISSUE FACTOR CONTROLS THE BALANCE OF ANGIOGENIC AND ANTIANGIOGENIC PROPERTIES OF TUMOR CELLS IN MICE." THE JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, Bd. 94, Nr. 3, September 1994, Seiten 1320-1327, XP002081086 NEW YORK, N.Y., US siehe das ganze Dokument ---	1, 2, 7-18, 20, 21
Y	WO 94 05328 A (THE SCRIPPS RESEARCH INSTITUTE) 17. März 1994 siehe Ansprüche 1-12, 15-19; Beispiel IX ---	19
Y	---	19

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

16. Oktober 1998

02/11/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Ryckebosch, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. nationales Aktenzeichen

PCT/DE 98/01306

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	M. SHOJI ET AL.: "TISSUE FACTOR (TF) REGULATES THE EXPRESSION OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (VEGF) IN VITRO AND AGIOGENESIS IN VIVO." BLOOD, Bd. 88, Nr. 10 SUPPL 1 (PART 1 OF 2), 15. November 1996, Seite 514a XP002081087 NEW YORK, N.Y., US siehe zusammenfassung nr.2046 (107-IV) ---	1,2,7-17
X	M. SHOJI ET AL.: "MOLECULAR MECHANISMS LINKING THROMBOSIS AND ANGIOGENESIS IN CANCER." TRENDS IN CARDIOVASCULAR MEDICINE, Bd. 7, Nr. 2, Februar 1997, Seiten 52-59, XP002081088 NEW YOK, N.Y., US siehe Seite 57, mittlere Spalte, Absatz 3 ---	1,2
X	P. CARMELIET ET AL.: "ROLE OF TISSUE FACTOR IN EMBRYONIC BLOOD VESSEL DEVELOPMENT." NATURE, Bd. 383, 5. September 1996, Seiten 73-75, XP002081089 LONDON GB siehe Seite 73, linke Spalte, Absatz 1 ---	1,2
A	J. CONTRINO ET AL.: "IN SITU DETECTION OF TISSUE FACTOR IN VASCULAR ENDOTHELIAL CELLS: CORRELATION WITH THE MALIGNANT PHENOTYPE OF HUMAN BREAST DISEASE." NATURE MEDICINE., Bd. 2, Nr. 2, Februar 1996, Seiten 209-215, XP002081090 NEW ORK, N.Y., US siehe das ganze Dokument ---	1-21
A	J.N. WILCOX ET AL.: "LOCALIZATION OF TISSUE FACTOR IN THE NORMAL VESSEL WALL AND IN THE ATHEROSCLEROTIC PLAQUE." PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, Bd. 86, April 1989, Seiten 2839-2843, XP002081091 WASHINGTON US siehe das ganze Dokument ---	1-21
E	WO 98 34634 A (ENTREMED, INC.) 13. August 1998 siehe Seite 8, Zeile 3 - Zeile 10; Ansprüche ---	18,21
		-/-

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 98/01306

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
T	K. NAKAGAWA ET AL.: "THE ANGIOGENIC EFFECT OF TISSUE FCTOR ON TUMORS ND WOUNDS." SEMINARS IN THRMBOSIS AND HEMOSTASIS, Bd. 24, Nr. 3, 1998, Seiten 207-210, XP002081092 NEW YORK, N.Y., US siehe das ganze Dokument -----	1-21

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

...ernationales Aktenzeichen

PCT/DE 98/ 01306

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr.
weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Bemerkung: Obwohl die Ansprüche 1-21 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 98/01306

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9405328 A	17-03-1994	AU 5093593 A	29-03-1994
WO 9834634 A	13-08-1998	KEINE	

VERTRAG ÜB **DIE INTERNATIONALE ZUSA** ENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Patentanwalt

Dr. Bernhard HUBER

Truderinger str. 246

EINGEGANGEN

Absenden:

20. MAI 1998

ANMELDEAMT
wie unten angegeben

81825 München

Mitteilung über den Eingang von Unterlagen
einer vorgeblichen internationalen Anmeldung
gemäß PCT Verwaltungsrichtlinien Abschnitt 301

Name und Anschrift des Anwalts, falls kein Anwalt, des Anmelders

ABSENDEDATUM beim Anmeldeamt

14. Mai 1998

AKTENZEICHEN DES ANMELDERS ODER ANWALTS

M 4297 - hu/ms/

KENNZEICHNUNG DER VORGEBLICHEN INTERNATIONALEN ANMELDUNG

Internationales Aktenzeichen Bezeichnung der Erfindung

PCT/DE
PCT/DE 98/01306 Tissue-Faktor zur Beeinflussung von...

Anmelder (Name)

Merckle GmbH chem.-pharm. Fabrik

MITTEILUNG

Hiermit wird dem Anmelder mitgeteilt, daß beim Anmeldeamt am

08. Mai 1998

(Eingangsdatum der Unterlagen)

Unterlagen eingegangen sind, die eine internationale Anmeldung darstellen sollen.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß diese Unterlagen vom Anmeldeamt in Bezug auf die Erfordernisse von Artikel 11 Absatz 1, d.h. auf ihre Übereinstimmung mit den Erfordernissen für die Zuerkennung des internationalen Anmelde datums, noch nicht geprüft worden sind.

Den Unterlagen ist vorläufig das oben angegebene internationale Aktenzeichen zugewiesen worden. Der Anmelder wird hiermit aufgefordert, im Schriftverkehr mit dem Anmeldeamt auf dieses Aktenzeichen Bezug zu nehmen.

DAS ANMELDEAMT

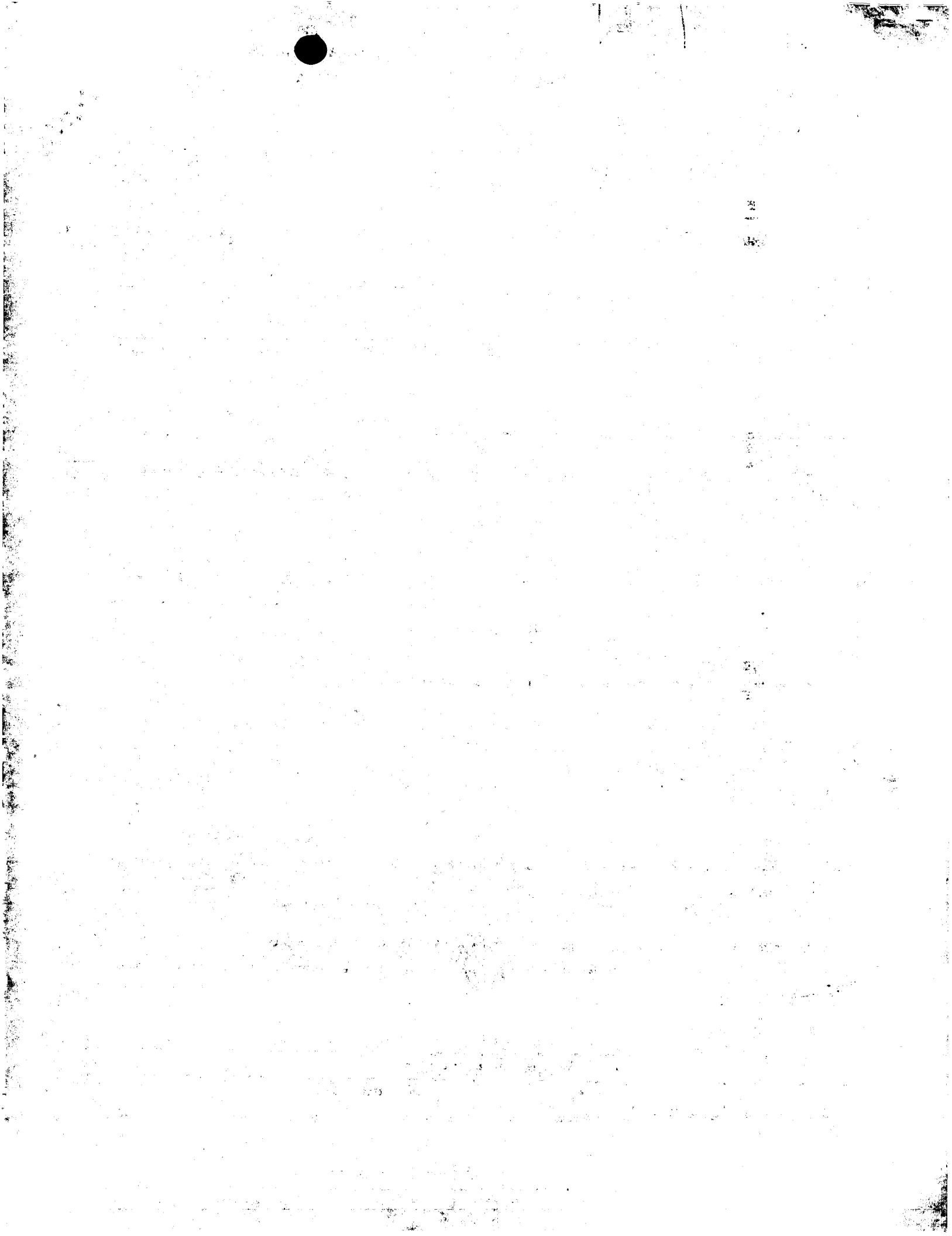
Deutsches Patentamt
80297 München

Fax: 089 / 2195 - 22 21

Bevollmächtigter Bediensteter:

Beyer

Tel.: 089 / 2195 - 22 68



Der Antrag ist bei der zuständigen mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde oder, wenn zwei oder mehr Behörden zuständig sind, bei der vom Anmelder gewählten Behörde einzureichen. Der Anmelder kann den Namen oder den Zwei-Buchstaben-Code der Behörde auf der nachstehenden Zeile angeben.

IPEA/

PCT

PCT/DE98/01306

DE 1

DE 2

ANTRAG AUF INTERNATIONALE VORLÄUFIGE PRÜFUNG

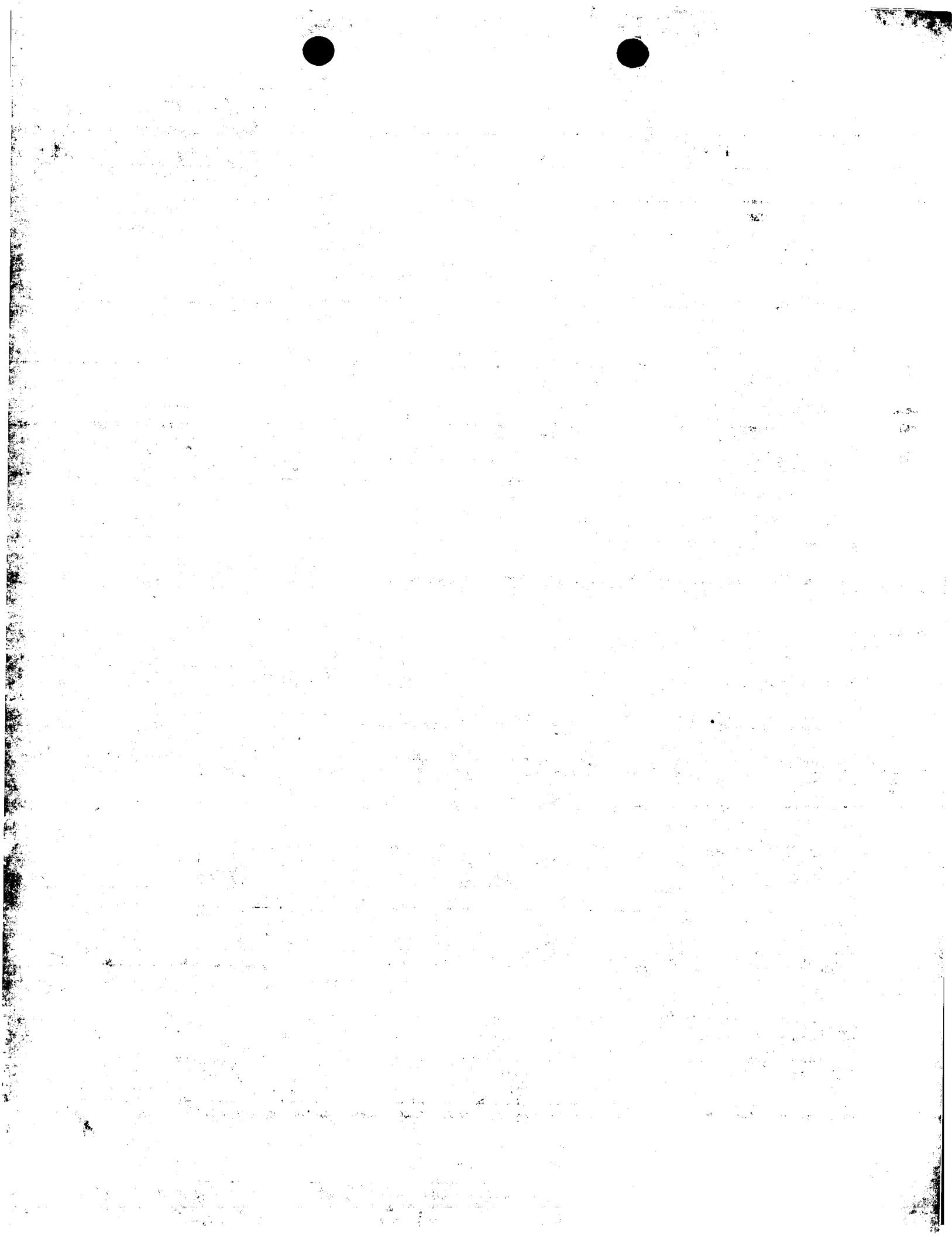
nach Artikel 31 des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens:
Der (die) Unterzeichnete(n) beantragt (beantragen), daß für die nachstehend bezeichnete internationale Anmeldung die internationale vorläufige Prüfung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens durchgeführt wird.

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

Bezeichnung der IPEA

Eingangsdatum des ANTRAGS

Feld Nr. I KENNZEICHNUNG DER INTERNATIONALEN ANMELDUNG		Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts M 4297 - sch/msl
Internationales Aktenzeichen PCT/DE98/01306	Internationales Anmelde datum (Tag/Monat/Jahr) 8.Mai 1998 (08.05.98)	(Frühester) Prioritätstag (Tag/Monat/Jahr) 9.Mai 1997 (09.05.97)
Bezeichnung der Erfindung Tissue-Faktor zur Beeinflussung von Gefäßbildung		
Feld Nr. II ANMELDER		
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname: bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.) MERCKLE GMBH chem. pharm. Fabrik Graf-Arco-Str. 3 D-89079 Ulm		Telefonnr.: Telefaxnr.: Fernschreibnr.:
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname: bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.) NAWROTH, Peter Helmholtzstr. 26 D-69207 Sandhausen		
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname: bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.) NAKAGAWA, Katsumi 4-21-201 Kagamiishicho Okitayamna, Kita-ku Kyoto 603		
Staatsangehörigkeit (Staat): JP	Sitz oder Wohnsitz (Staat): JP	
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Anmelder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.		



Fortsetzung von Feld Nr. II ANMELDER

Wird keines der folgenden Felder benutzt, so ist dieses Blatt dem Antrag nicht beizufügen.

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*

ZHANG, Youming
Friedrich-Ebert-Anlage 51e
Zimmer 23
D-69117 Heidelberg

Staatsangehörigkeit (Staat):
CN

Sitz oder Wohnsitz (Staat):
DE

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*

Staatsangehörigkeit (Staat):

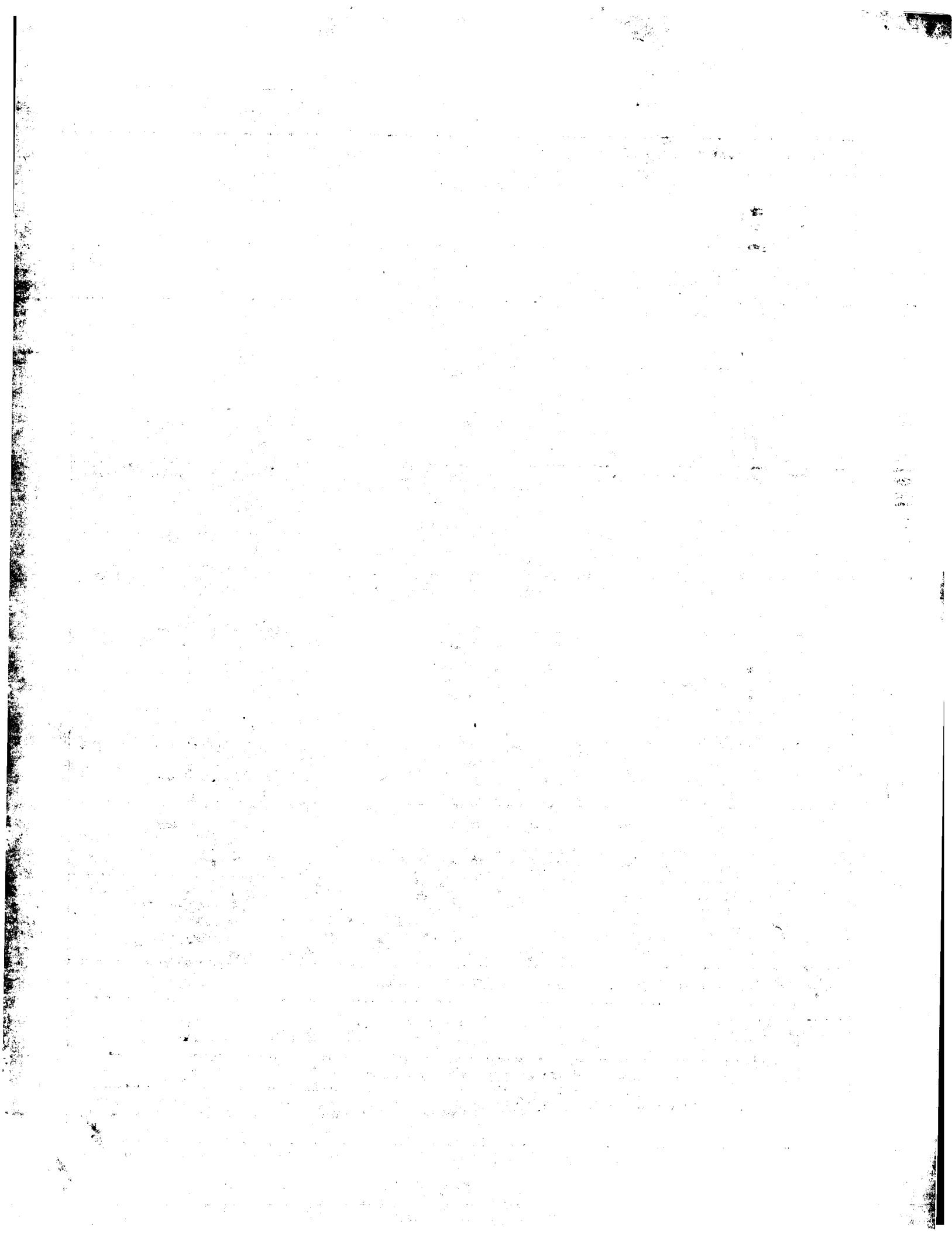
Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Weitere Anmelder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.



Feld Nr. III ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person ist Anwalt gemeinsamer Vertreter
 und ist vom (von den) Anmelder(n) bereits früher bestellt worden und vertritt ihn (sie) auch für die internationale vorläufige Prüfung.
 wird hiermit bestellt: eine etwaige frühere Bestellung eines Anwalts/gemeinsamen Vertreters wird hiermit widerrufen.
 wird hiermit zusätzlich zu dem bereits früher bestellten Anwalt/gemeinsamen Vertreter, nur für das Verfahren vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde bestellt.

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung.
 Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staates anzugeben.)

Dr. Andrea Schüßler
 Truderinger Str. 246
 D-81825 München

Telefonnr.:
 089/42724748

Telefaxnr.:
 089/421724749

Fernschreibnr.:

Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellschrift angegeben wird.

Feld Nr. IV ERKLÄRUNG BETREFFEND ÄNDERUNGEN

Der Anmelder wünscht, daß die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde*

- i) die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung aufnimmt.
- ii) die Änderungen nach Artikel 34
 - der Beschreibung (Änderungen liegen bei)
 - der Ansprüche (Änderungen liegen bei)
 - der Zeichnungen (Änderungen liegen bei)
 berücksichtigt.
- iii) die beim Internationalen Büro eingereichten Änderungen der Ansprüche nach Artikel 19 berücksichtigt (Kopie liegt bei).
- iv) die Änderungen der Ansprüche nach Artikel 19 nicht berücksichtigt, sondern als überholt ansieht.
- v) den Beginn der internationalen vorläufigen Prüfung bis zum Ablauf von 20 Monaten ab dem Prioritätsdatum aufschiebt, sofern die Behörde nicht eine Kopie nach Artikel 19 vorgenommener Änderungen oder eine Erklärung des Anmelders erhält, daß er keine solchen Änderungen vornehmen will (Regel 69.1 d). (Dieses Kästchen darf nur angekreuzt werden, wenn die Frist nach Artikel 19 noch nicht abgelaufen ist.)

* Wenn kein Kästchen angekreuzt wird, wird mit der internationalen vorläufigen Prüfung auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung begonnen: wenn eine Kopie der Änderungen der Ansprüche nach Artikel 19 und/oder Änderungen der internationalen Anmeldung nach Artikel 34 bei der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde eingeht, bevor diese mit der Erstellung eines schriftlichen Bescheids oder des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts begonnen hat, wird jedoch die geänderte Fassung verwendet.

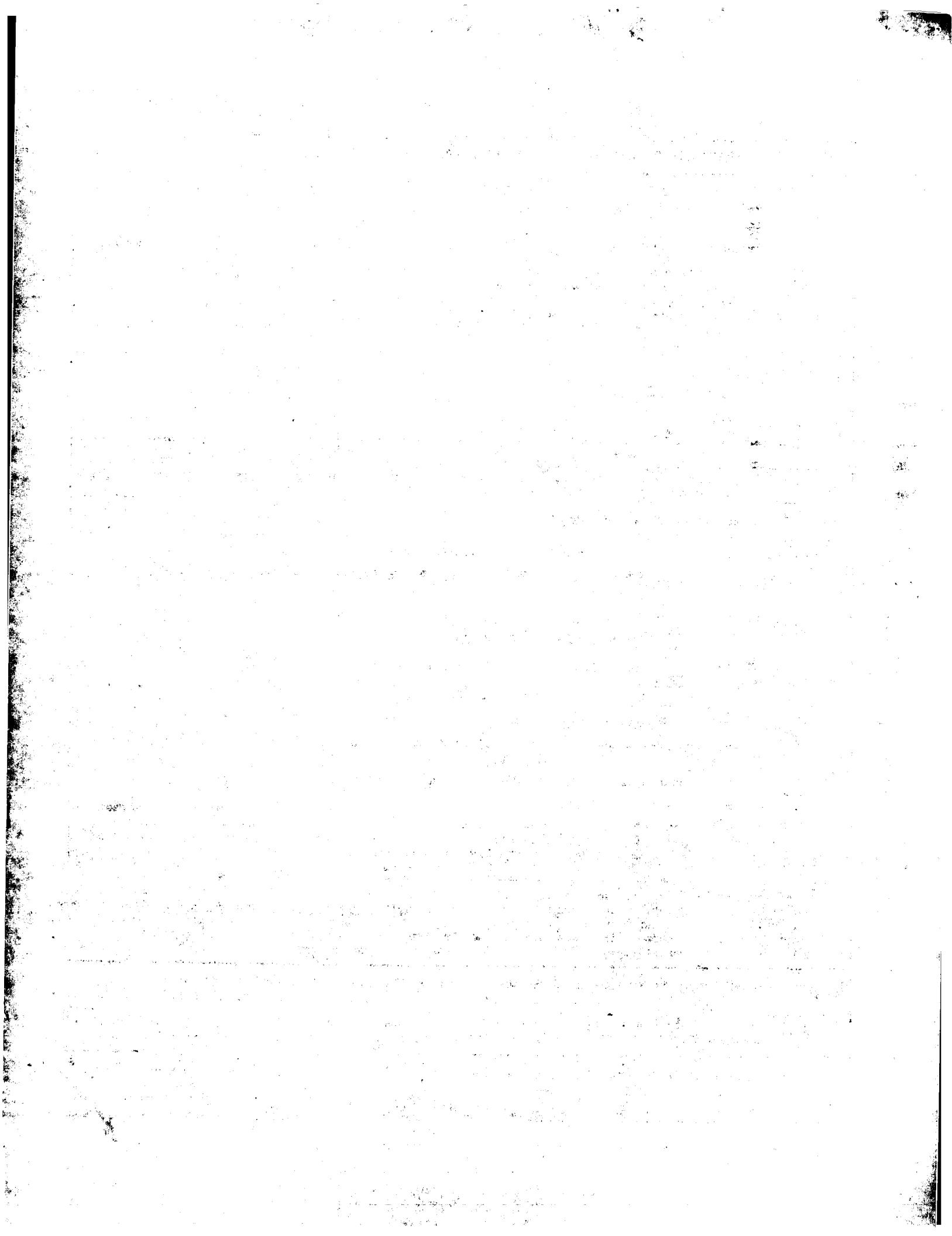
Feld Nr. V BENENNUNG VON STAATEN ALS AUSGEWÄHLTE STAATEN

Der Anmelder benennt als ausgewählte Staaten alle auswählbaren Staaten (das heißt, alle Staaten, die bestimmt wurden und durch Kapitel II des PCT gebunden sind) ausgenommen

.....

.....

(Möchte der Anmelder bestimmte Staaten nicht auswählen, sind die Namen oder Zweiibuchstaben-Codes dieser Staaten auf den obenstehenden Zeilen anzugeben.)



Feld Nr. VI KONTROLLISTE

Dem Antrag liegen folgende Unterlagen für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung bei:

1. Änderungen nach Artikel 34

Beschreibung : Blätter
Ansprüche : Blätter
Zeichnungen : Blätter

2. Begleitschreiben zu den Änderungen nach Artikel 34

3. Kopie der Änderungen nach Artikel 19

4. Kopie einer Erklärung nach Artikel 19

5. Sonstige (einzelne aufführen) :

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen
erhalten nicht erhalten

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Dem Antrag liegen außerdem die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei:

1. unterzeichnete gesonderte Vollmacht
2. Kopie der allgemeinen Vollmacht
3. Begründung für das Fehlen der Unterschrift

4. Blatt für die Gebührenberechnung
5. sonstige (einzelne aufführen):
Scheck Nr. 2110818934267

Feld Nr. VII UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS, ANWALTS ODER GEMEINSAMEN VERTRETER

Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.

München, 08. Dezember 1998

Dr. Andrea Schüßler

— Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen —

1. Datum des tatsächlichen Eingangs des ANTRAGS:

2. Geändertes Eingangsdatum des Antrags aufgrund von BERICHTIGUNGEN nach Regel 60.1.b):

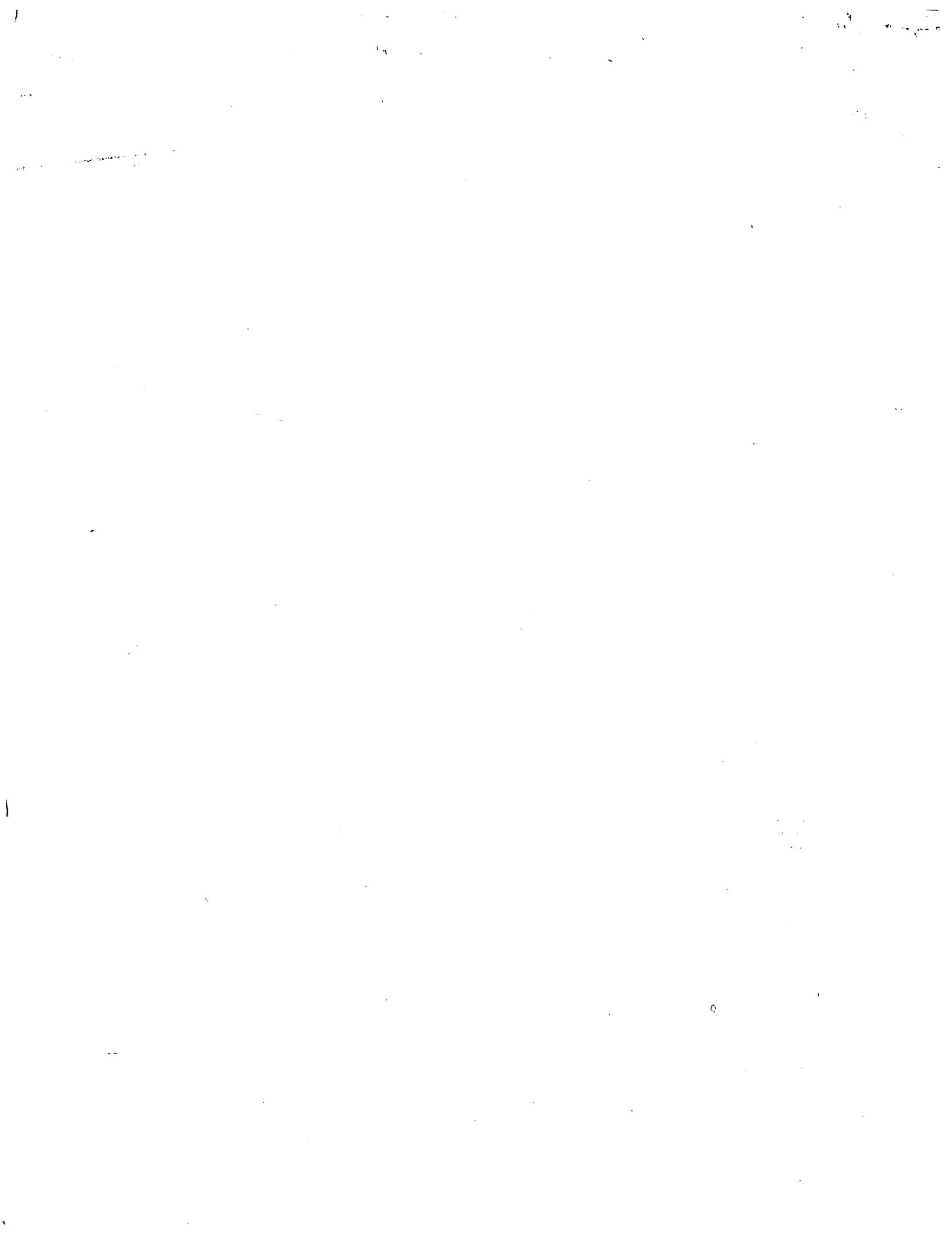
3. Eingangsdatum des Antrags NACH Ablauf von 19 Monaten ab Prioritätsdatum: Punkt 4 und Punkt 5, unten, finden keine Anwendung. Der Anmelder wurde entsprechend unterrichtet

4. Eingangsdatum des Antrags INNERHALB 19 Monate ab Prioritätsdatum wegen Fristverlängerung nach Regel 80.5.

5. Das Eingangsdatum des Antrags liegt nach Ablauf von 19 Monaten ab Prioritätsdatum, der verspätete Eingang ist aber nach Regel 82 ENTSCHEIDIGT.

— Vom Internationalen Büro auszufüllen —

Antrag vom IPEA erhalten am:



PCT

ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird.

Vom Anmeldeamt auszufüllen

Internationales Aktenzeichen

Internationales Anmeldedatum

Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts (falls gewünscht)
(max. 12 Zeichen) M 4297 - hu /msl

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG

Tissue-Faktor zur Beeinflussung von Gefäßbildung

Feld Nr. II ANMELDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Merckle GmbH
chem.-pharm Fabrik
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

Diese Person ist gleichzeitig Erfinder

Telefonnr.:

Telefaxnr.:

Fernschreibnr.:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

alle Bestimmungsstaaten

alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

nur die Vereinigten Staaten von Amerika

die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

NAWROTH, Peter
Helmholtzstr. 26
69207 Sandhausen

Diese Person ist:

nur Anmelder

Anmelder und Erfinder

nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

alle Bestimmungsstaaten

alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

nur die Vereinigten Staaten von Amerika

die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als: Anwalt gemeinsamer Vertreter

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

Dr. Bernard Huber
Truderinger Str. 246
81825 München

Telefonnr.:

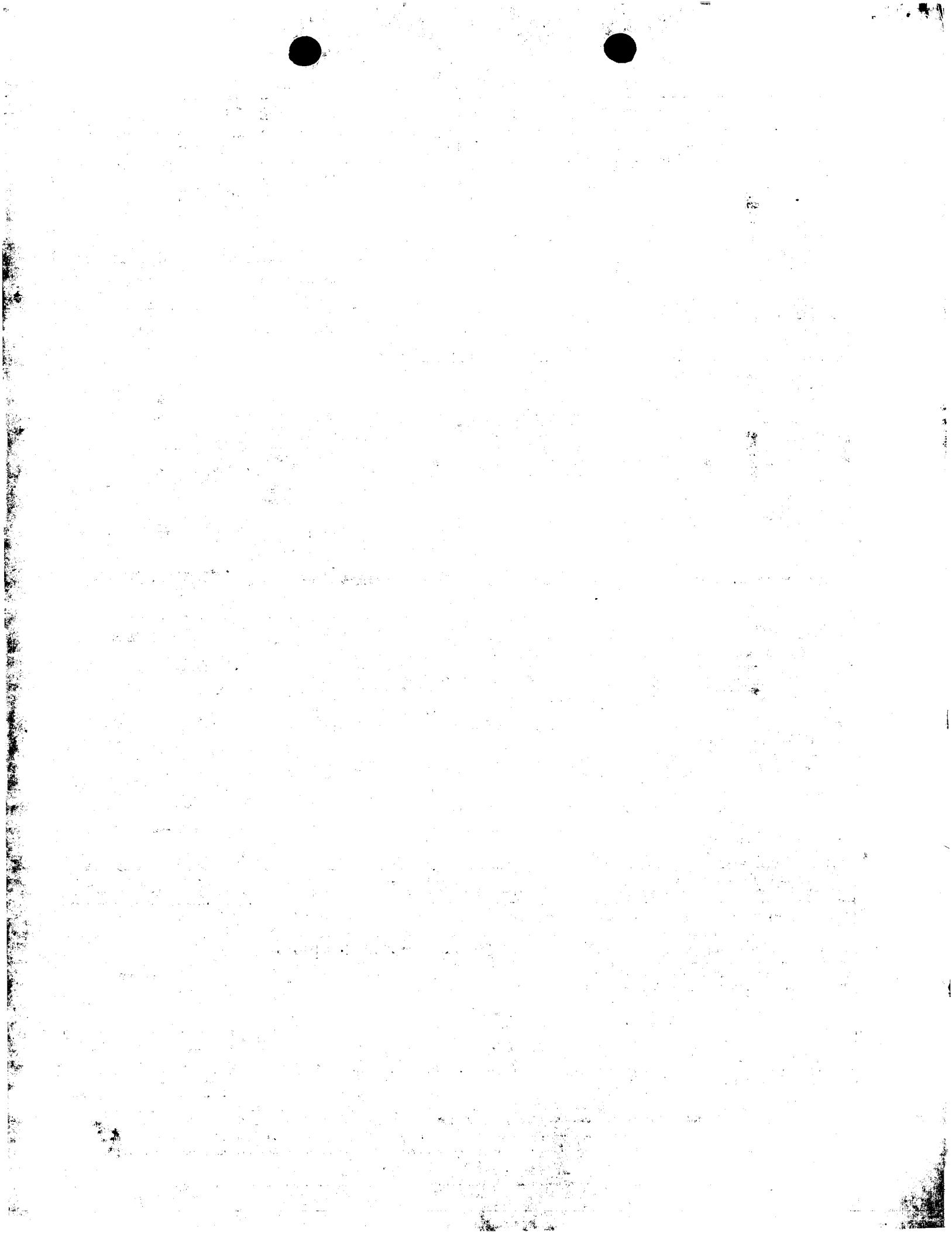
089/42724748

Telefaxnr.:

089/42724749

Fernschreibnr.:

Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.



Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Wird keines der folgenden Felder benutzt, so ist dieses Blatt dem Antrag nicht beizufügen.

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

NAKAGAWA, Katsumi
4-21-201 Kagamiishicho
Okitayama, Kita-ku
Kyoto 603

Diese Person ist:

 nur Anmelder Anmelder und Erfinder nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

JP

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

JP

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: alle Bestimmungsstaaten alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika nur die Vereinigten Staaten von Amerika die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

ZHANG, Youming
Friedrich-Ebert-Anlage 51e
Zimmer 23
69117 Heidelberg

Diese Person ist:

 nur Anmelder Anmelder und Erfinder nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: alle Bestimmungsstaaten alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika nur die Vereinigten Staaten von Amerika die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

 nur Anmelder Anmelder und Erfinder nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: alle Bestimmungsstaaten alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika nur die Vereinigten Staaten von Amerika die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

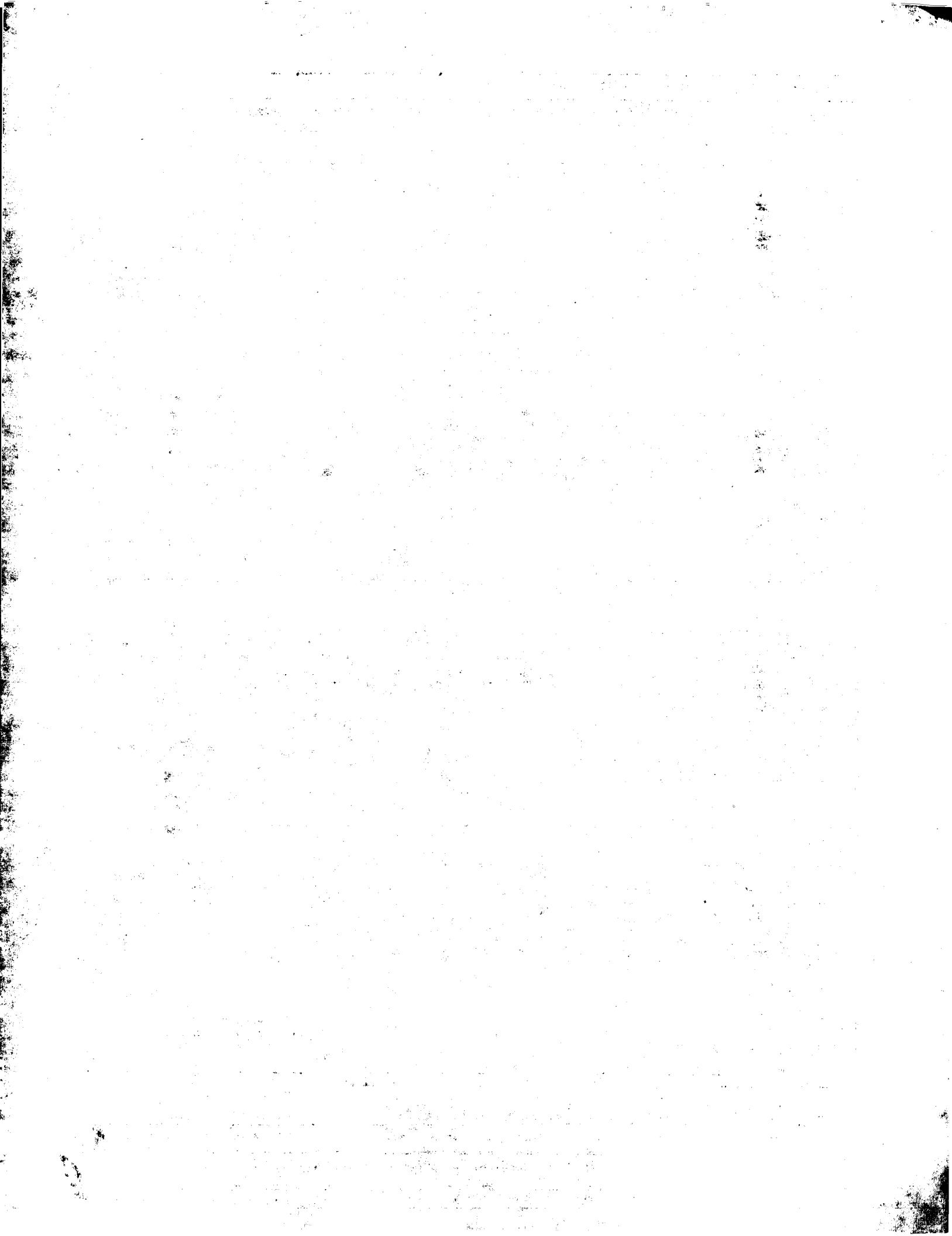
 nur Anmelder Anmelder und Erfinder nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: alle Bestimmungsstaaten alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika nur die Vereinigten Staaten von Amerika die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.



Feld Nr. V BESTIMMUNG VON STAATEN

Die folgenden Bestimmungen nach Regel 4.9 Absatz a werden hiermit vorgenommen (bitte die entsprechenden Kästchen ankreuzen; wenigstens ein Kästchen muß angekreuzt werden):

Regionales Patent

AP ARIPO-Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenia, LS Lesotho, MW Malawi, SD Sudan, SZ Swasiland, UG Uganda, ZW Simbabwe und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Harare-Protokolls und des PCT ist

EA Eurasisches Patent: AM Armenien, AZ Aserbaidschan, BY Belarus, KG Kirgisistan, KZ Kasachstan, MD Republik Moldau, RU Russische Föderation, TJ Tadschikistan, TM Turkmenistan und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und des PCT ist

EP Europäisches Patent: AT Österreich, BE Belgien, CH und LI Schweiz und Liechtenstein, DE Deutschland, DK Dänemark, ES Spanien, FI Finnland, FR Frankreich, GB Vereinigtes Königreich, GR Griechenland, IE Irland, IT Italien, LU Luxemburg, MC Monaco, NL Niederlande, PT Portugal, SE Schweden und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und des PCT ist

OA OAPI-Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Zentralafrikanische Republik, CG Kongo, CI Côte d'Ivoire, CM Kamerun, GA Gabun, GN Guinea, ML Mali, MR Mauretanien, NE Niger, SN Senegal, TD Tschad, TG Togo und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat der OAPI und des PCT ist (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben)

Nationales Patent (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben):

<input checked="" type="checkbox"/> AL Albanien	<input checked="" type="checkbox"/> LT Litauen
<input checked="" type="checkbox"/> AM Armenien	<input checked="" type="checkbox"/> LU Luxemburg
<input checked="" type="checkbox"/> AT Österreich	<input checked="" type="checkbox"/> LV Lettland
<input checked="" type="checkbox"/> AU Australien	<input checked="" type="checkbox"/> MD Republik Moldau
<input checked="" type="checkbox"/> AZ Aserbaidschan	<input checked="" type="checkbox"/> MG Madagaskar
<input checked="" type="checkbox"/> BA Bosnien-Herzegowina	<input checked="" type="checkbox"/> MK Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien
<input checked="" type="checkbox"/> BB Barbados	<input checked="" type="checkbox"/> MN Mongolei
<input checked="" type="checkbox"/> BG Bulgarien	<input checked="" type="checkbox"/> MW Malawi
<input checked="" type="checkbox"/> BR Brasilien	<input checked="" type="checkbox"/> MX Mexiko
<input checked="" type="checkbox"/> BY Belarus	<input checked="" type="checkbox"/> NO Norwegen
<input checked="" type="checkbox"/> CA Kanada	<input checked="" type="checkbox"/> NZ Neuseeland
<input checked="" type="checkbox"/> CH und LI Schweiz und Liechtenstein	<input checked="" type="checkbox"/> PL Polen
<input checked="" type="checkbox"/> CN China	<input checked="" type="checkbox"/> PT Portugal
<input checked="" type="checkbox"/> CU Kuba	<input checked="" type="checkbox"/> RO Rumänien
<input checked="" type="checkbox"/> CZ Tschechische Republik	<input checked="" type="checkbox"/> RU Russische Föderation
<input type="checkbox"/> DE Deutschland	<input checked="" type="checkbox"/> SD Sudan
<input checked="" type="checkbox"/> DK Dänemark	<input checked="" type="checkbox"/> SE Schweden
<input checked="" type="checkbox"/> EE Estland	<input checked="" type="checkbox"/> SG Singapur
<input checked="" type="checkbox"/> ES Spanien	<input checked="" type="checkbox"/> SI Slowenien
<input checked="" type="checkbox"/> FI Finnland	<input checked="" type="checkbox"/> SK Slowakei
<input checked="" type="checkbox"/> GB Vereinigtes Königreich	<input checked="" type="checkbox"/> SL Sierra Leone
<input checked="" type="checkbox"/> GE Georgien	<input checked="" type="checkbox"/> TJ Tadschikistan
<input checked="" type="checkbox"/> GH Ghana	<input checked="" type="checkbox"/> TM Turkmenistan
<input checked="" type="checkbox"/> GM Gambia	<input checked="" type="checkbox"/> TR Türkei
<input checked="" type="checkbox"/> GW Guinea-Bissau	<input checked="" type="checkbox"/> TT Trinidad und Tobago
<input checked="" type="checkbox"/> HU Ungarn	<input checked="" type="checkbox"/> UA Ukraine
<input checked="" type="checkbox"/> ID Indonesien	<input checked="" type="checkbox"/> UG Uganda
<input checked="" type="checkbox"/> IL Israel	<input checked="" type="checkbox"/> US Vereinigte Staaten von Amerika
<input checked="" type="checkbox"/> IS Island	<input checked="" type="checkbox"/> UZ Usbekistan
<input checked="" type="checkbox"/> JP Japan	<input checked="" type="checkbox"/> VN Vietnam
<input checked="" type="checkbox"/> KE Kenia	<input checked="" type="checkbox"/> YU Jugoslawien
<input checked="" type="checkbox"/> KG Kirgisistan	<input checked="" type="checkbox"/> ZW Simbabwe
<input checked="" type="checkbox"/> KP Demokratische Volksrepublik Korea	
<input checked="" type="checkbox"/> KR Republik Korea	
<input checked="" type="checkbox"/> KZ Kasachstan	
<input checked="" type="checkbox"/> LC Saint Lucia	
<input checked="" type="checkbox"/> LK Sri Lanka	
<input checked="" type="checkbox"/> LR Liberia	
<input checked="" type="checkbox"/> LS Lesotho	

Kästchen für die Bestimmung von Staaten (für die Zwecke eines nationalen Patents), die dem PCT nach der Veröffentlichung dieses Formblatts beigetreten sind:

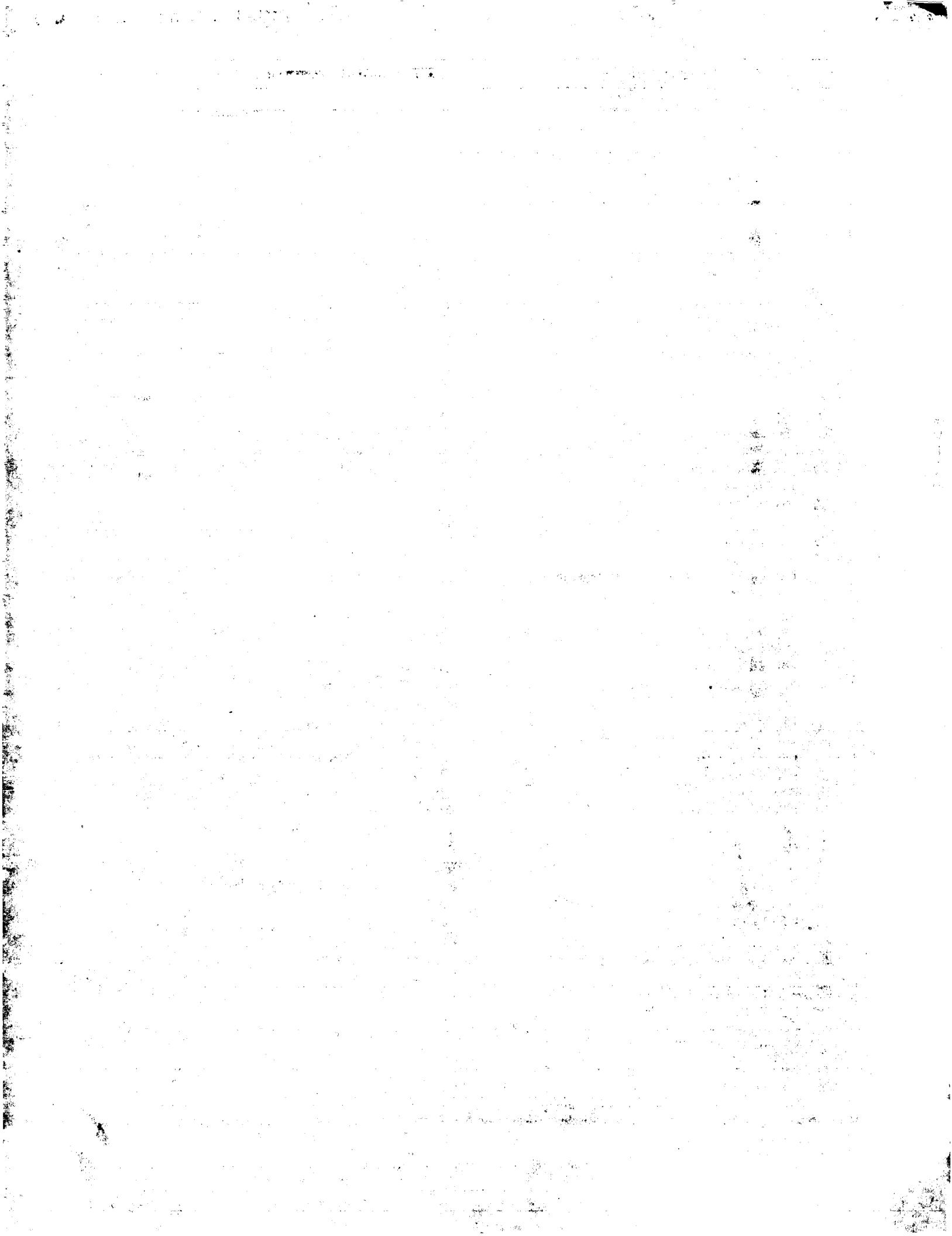
.....

.....

.....

Zusätzlich zu den oben genannten Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der Bestimmung von

Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt. (Die Bestätigung einer Bestimmung erfolgt durch die Einreichung einer Mitteilung, in der diese Bestimmung angegeben wird, und die Zahlung der Bestimmungs- und der Bestätigungsgebühr. Die Bestätigung muß beim Anmeldeamt innerhalb der Frist von 15 Monaten eingehen.)



Feld Nr. VI PRIORITYANSPRUCH

Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.

Die Priorität der folgenden früheren Anmeldung(en) wird hiermit beansprucht:

Staat (Anmelde- oder Bestimmungstaat der Anmeldung)	Anmelde datum (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen	Anmeldeamt (nur bei regionaler oder internationaler Anmeldung)
(1) Deutschland	09. Mai 1997 (09.05.97)	197 19 652.7	
(2) DE	07. Mai 1998 (07.05.98)	PLT/DE 98/01278	DE
(3)			

Dieses Kästchen ankreuzen, wenn die beglaubigte Kopie der früheren Anmeldung von dem Amt ausgestellt werden soll, das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldeamt ist (eine Gebühr kann verlangt werden):

Das Anmeldeamt wird hiermit ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben in Zeile(n) 1
bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem Internationalen Büro zu übermitteln.

Feld Nr. VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

Wahl der Internationalen Recherchenbehörde (ISA) (Sind zwei oder mehr Internationale Recherchenbehörden für die internationale Recherche zuständig, ist der Name der Behörde anzugeben, die die internationale Recherche durchführen soll; Zweibuchstaben-Code genügt):

ISA / EPA

Frühere Recherche: Auszufüllen, wenn eine Recherche (internationale Recherche, Recherche internationaler Art oder sonstige Recherche) bereits bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist und diese Behörde nun ersucht wird, die internationale Recherche soweit wie möglich auf die Ergebnisse einer solchen früheren Recherche zu stützen. Die Recherche oder der Recherchenantrag ist durch Angabe der betreffenden Anmeldung (bzw. deren Übersetzung) oder des Recherchenantrags zu bezeichnen.

Staat (oder regionales Amt):

Datum (Tag/Monat/Jahr):

Aktenzeichen:

Feld Nr. VIII KONTROLLISTE

Diese internationale Anmeldung umfaßt:

1. Antrag : 5 Blätter
2. Beschreibung : 8 Blätter
3. Ansprüche : 3 Blätter
4. Zusammenfassung : 1 Blätter
5. Zeichnungen : 5 Blätter

Insgesamt : 22 Blätter

Dieser internationale Anmeldung liegen die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei:

1. Unterzeichnete gesonderte Vollmacht 5. Blatt für die Gebührenberechnung
2. Kopie der allgemeinen Vollmacht 6. Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen
3. Begründung für das Fehlen der Unterschrift 7. Sequenzprotokolle für Nucleotide und/oder Aminosäuren (Diskette)
4. Prioritätsbeleg(e) (durch die Zeilennummer von Feld Nr. VI kennzeichnen): 8. Sonstige (einzelnen aufführen): Kopie f. Priobel. + Scheck

Abbildung Nr. der Zeichnungen (falls vorhanden) soll mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden.

Feld Nr. IX UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS ODER DES ANWALTS

Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.

München, den 07. Mai 1998

Dr. Bernhard Hüde

Vom Anmeldeamt auszufüllen

1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:	(08.05.98) 08. Mai 1998	2. Zeichnungen einge-gangen: <input checked="" type="checkbox"/>
3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:		<input type="checkbox"/> nicht einge-gangen:
4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:		
5. Vom Anmelder benannte Internationale Recherchenbehörde:	ISA / EP	6. <input type="checkbox"/> Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchengebühr aufgeschoben

Vom Internationalen Büro auszufüllen

Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:

Zusatzfeld *Wird dieses Zusatzfeld nicht benutzt, so ist dieses Blatt dem Antrag nicht beizufügen.*

Dieses Feld ist in folgenden Fällen auszufüllen:

1. Wenn der Platz in einem Feld nicht für alle Angaben ausreicht:

insbesondere:

- i) **Wenn mehr als zwei Anmelder und/oder Erfinder vorhanden sind und kein Fortsetzungsblatt zur Verfügung steht:**
- ii) **Wenn in Feld Nr. II oder III die Angabe "die im Zusatzfeld angegebenen Staaten" angekreuzt ist:**
- iii) **Wenn der in Feld Nr. II oder III genannte Erfinder oder Erfinder/Anmelder nicht für alle Bestimmungsstaaten oder für die Vereinigten Staaten von Amerika als Erfinder benannt ist:**
- iv) **Wenn zusätzlich zu dem Anwalt/den Anwälten, die in Feld Nr. IV angegeben sind, weitere Anwälte bestellt sind:**
- v) **Wenn in Feld Nr. V bei einem Staat (oder bei OAPI) die Angabe "Zusatzpatent" oder "Zusatzzertifikat" oder wenn in Feld Nr. V bei den Vereinigten Staaten von Amerika die Angabe "Fortsetzung" oder "Teilfortsetzung" hinzugefügt wird:**
- vi) **Wenn die Priorität von mehr als drei früheren Anmeldungen beansprucht wird:**

In diesem Fall sind mit dem Vermerk "Fortsetzung von Feld Nr." [Nummer des Feldes angeben] die gleichen Angaben zu machen wie in dem Feld vorgesehen, das platzmäßig nicht ausreicht;

In diesem Fall sind mit dem Vermerk "Fortsetzung von Feld Nr. III" für jede weitere Person die in Feld Nr. III vorgesehenen Angaben zu machen. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.

In diesem Fall sind mit dem Vermerk "Fortsetzung von Feld Nr. II", "Fortsetzung von Feld Nr. III" oder "Fortsetzung von Feld Nr. II und Nr. III" die Namen der Anmelder und neben jedem Namen der Staat oder die Staaten (und/oder ggf. ARIPO-, eurasisches, europäisches oder OAPI-Patent) anzugeben, für die die bezeichnete Person Anmelder ist.

In diesem Fall sind mit dem Vermerk "Fortsetzung von Feld Nr. II" oder "Fortsetzung von Feld Nr. III" oder "Fortsetzung von Feld Nr. II und Nr. III" der Name des Erfinders und neben jedem Namen der Staat oder die Staaten (und/oder ggf. ARIPO-, eurasisches, europäisches oder OAPI-Patent) anzugeben, für die die bezeichnete Person Erfinder ist.

In diesem Fall sind mit dem Vermerk "Fortsetzung von Feld Nr. IV" für jeden weiteren Anwalt die gleichen Angaben zu machen wie in Feld Nr. IV vorgesehen.

In diesem Fall sind mit dem Vermerk "Fortsetzung von Feld Nr. V" die Namen der betreffenden Staaten (oder OAPI) und nach dem Namen jeder dieser Staaten (oder OAPI) das Aktenzeichen des Hauptschutzrechts oder der Hauptschutzrechtsanmeldung und das Datum der Erteilung des Hauptschutzrechts oder der Einreichung der Hauptschutzrechtsanmeldung anzugeben.

In diesem Fall sind mit dem Vermerk "Fortsetzung von Feld Nr. VI" für jede weitere frühere Anmeldung die gleichen Angaben zu machen wie in Feld Nr. VI vorgesehen.

In diesem Fall ist mit dem Vermerk "Erklärung betreffend unschädliche Offenbarung oder Ausnahmen von der Neuheitsschädlichkeit" nachstehend diese Erklärung abzugeben.

2. Wenn der Anmelder für irgendein Bestimmungssamt die Vergünstigung nationaler Vorschriften betreffend unschädliche Offenbarung oder Ausnahmen von der Neuheitsschädlichkeit in Anspruch nimmt:

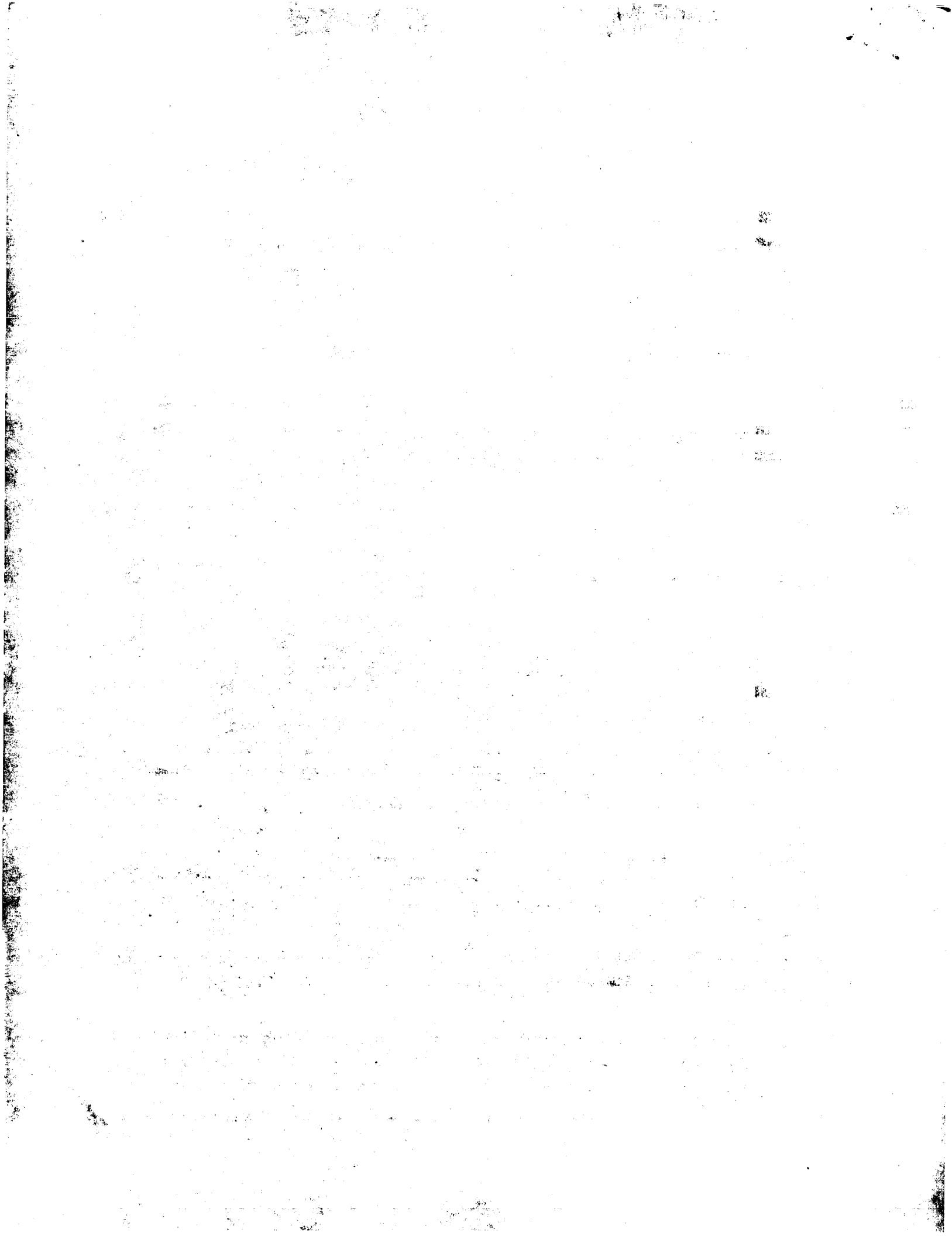
Feld Nr. VIII - Kontrollliste - Seite 4

Kopie der Übertragungserklärung

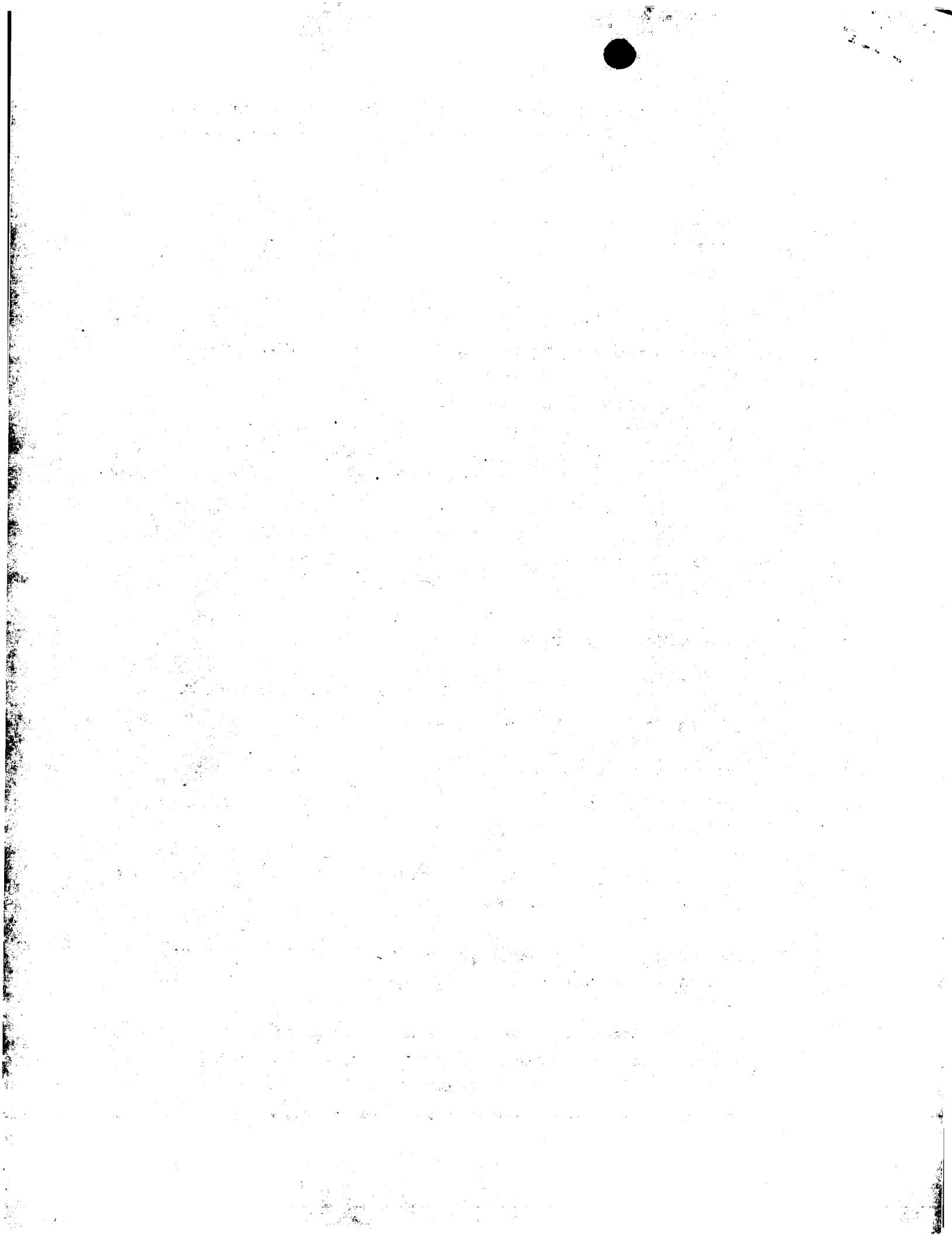


Claims

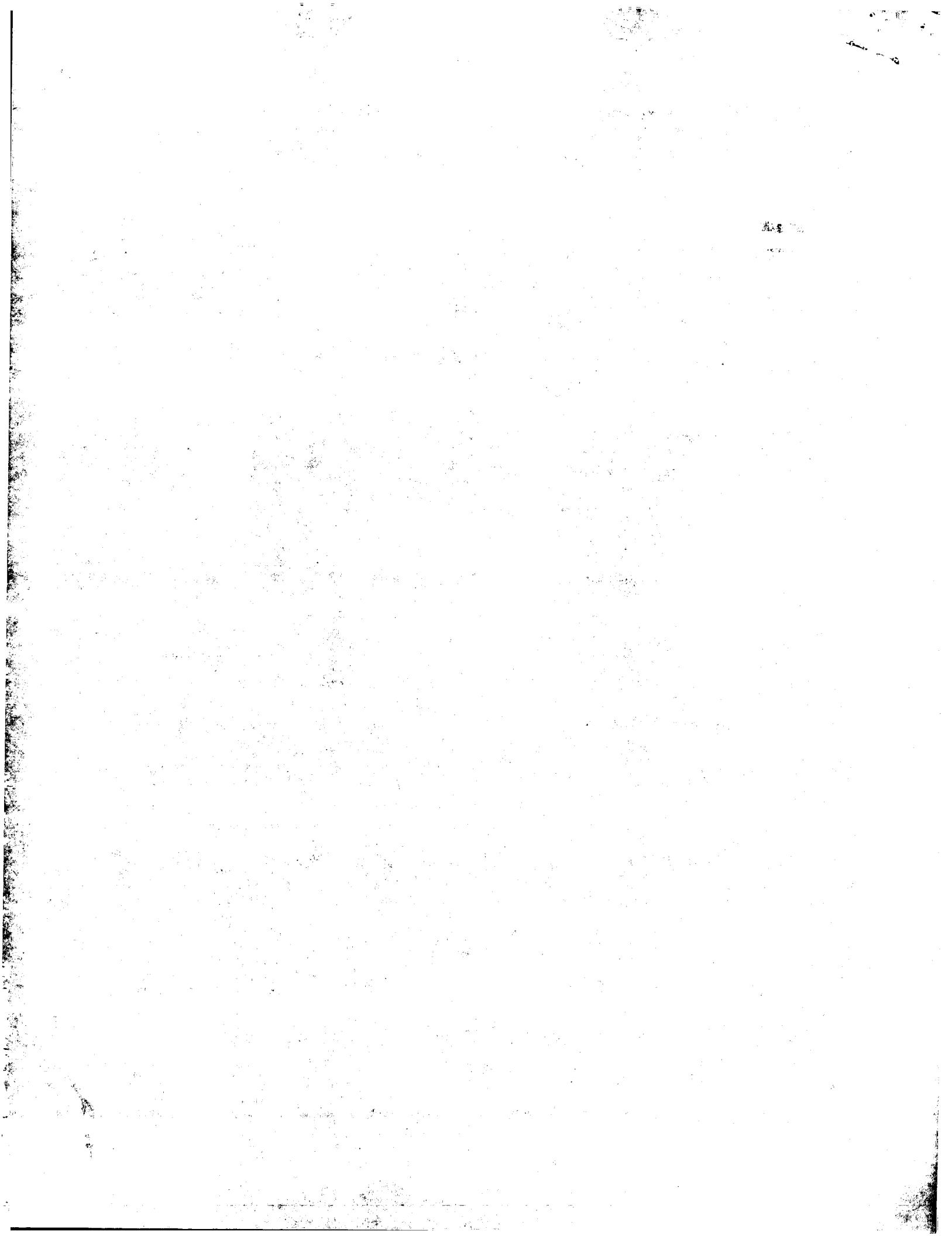
1. Use of tissue factor or a fragment thereof for influencing blood vessel formation.
2. Use according to claim 1, wherein the influence is an activation of blood vessel formation.
3. Use according to claim 2, wherein the blood vessel formation for wound healing is concerned.
4. Use according to claim 2 or 3, wherein the wound healing in the case of diabetis mellitus, vasculitis, arterial conclusive disease, chronic venous and infected ulcer, innervation impairment, decubital gangrene and weak sutures in the case of operations is concerned.
5. Use according to claim 2 or 3, wherein the blood vessel formation in the case of arteriosclerosis, Crohn's disease and ulcerative colitis, diabetic retinopathy and deep vuous thrombosis of the legs/ulcus cruris is concerned.
6. Use according to claim 2, wherein the blood vessel formation for replacing impaired blood vessels is concerned.
7. Use according to any one of claims 1 to 6, wherein the tissue factor or a fragment thereof is present as expressible nucleic acid.
8. Use according to claim 7, wherein the expression of the nucleic acid is transient.
9. Use according to claim 7 or 8, wherein the nucleic acid is a DNA.



10. Use according to any one of claims 7 to 9, wherein the nucleic acid is controlled by a constitutive or inducible promoter.
11. Use according to any one of claims 7 to 10, wherein the nucleic acid is present in a Sindbis virus replicon vector.
12. Use according to any one of claims 7 to 10, wherein the nucleic acid is controlled by a CMV or SV40 promoter.
13. Use according to any one of claims 1 to 12, wherein the tissue factor is present in a liposome or on a carrier, particularly gold particle.
14. Use according to any one of claims 1 to 13, wherein the tissue factor is present in combination with further factors promoting the formation of blood vessels.
15. Use according to claim 14, wherein the factors are present as expressible nucleic acids.
16. Use according to claim 14 or 15, wherein one of the factors is VEGF.
17. Use according to any one of claims 1 to 16, wherein the tissue factor is present in a pharmaceutical composition.
18. Use according to claim 1, wherein the influence is an inhibition of blood vessel formation.
19. Use according to claim 18, wherein the tissue factor is present in the form of an antibody inhibiting it.
20. Use according to claim 18, wherein the tissue factor is present in the form of a nucleic acid, which has an antisense effect on the expression of tissue factor.



21. Use according to any one of claims 18 to 20, wherein the tissue formation is inhibited in a tumoral disease.



Translation

PATENT COOPERATION TREATY
PCT
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference M 4297 - sch/msl	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/DE98/01306	International filing date (<i>day/month/year</i>) 08 May 1998 (08.05.1998)	Priority date (<i>day/month/year</i>) 09 May 1997 (09.05.1997)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 38/36		
Applicant MERCKLE GMBH		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.
 This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
These annexes consist of a total of 2 sheets.
3. This report contains indications relating to the following items:
 - I Basis of the report
 - II Priority
 - III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - IV Lack of unity of invention
 - V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
 - VI Certain documents cited
 - VII Certain defects in the international application
 - VIII Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 07 December 1998 (07.12.1998)	Date of completion of this report 18 August 1999 (18.08.1999)
Name and mailing address of the IPEA/EP European Patent Office D-80298 Munich, Germany Facsimile No. 49-89-2399-4465	Authorized officer Telephone No. 49-89-2399-0



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE98/01306

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

the international application as originally filed.

the description, pages 1-8, as originally filed,
pages _____, filed with the demand,
pages _____, filed with the letter of _____,
pages _____, filed with the letter of _____.

the claims, Nos. _____, as originally filed,
Nos. _____, as amended under Article 19,
Nos. _____, filed with the demand,
Nos. 1-17, filed with the letter of 29 April 1999 (29.04.1999),
Nos. _____, filed with the letter of _____.

the drawings, sheets/fig 1/5-5/5, as originally filed,
sheets/fig _____, filed with the demand,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

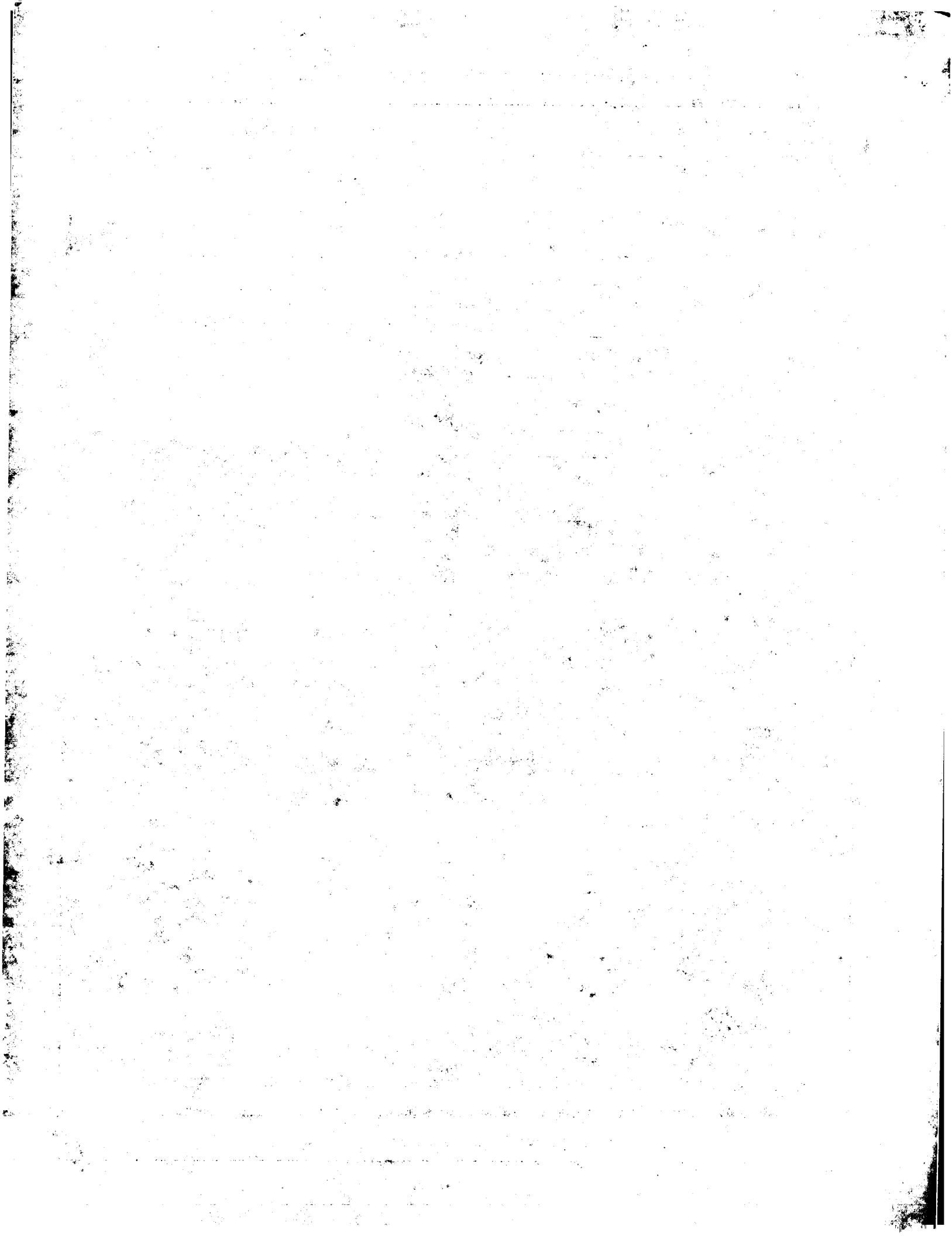
the description, pages _____

the claims, Nos. _____

the drawings, sheets/fig _____

3. This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/DE 98/01306

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-17	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-17	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims		YES
	Claims	1-17 (see Box V)	NO

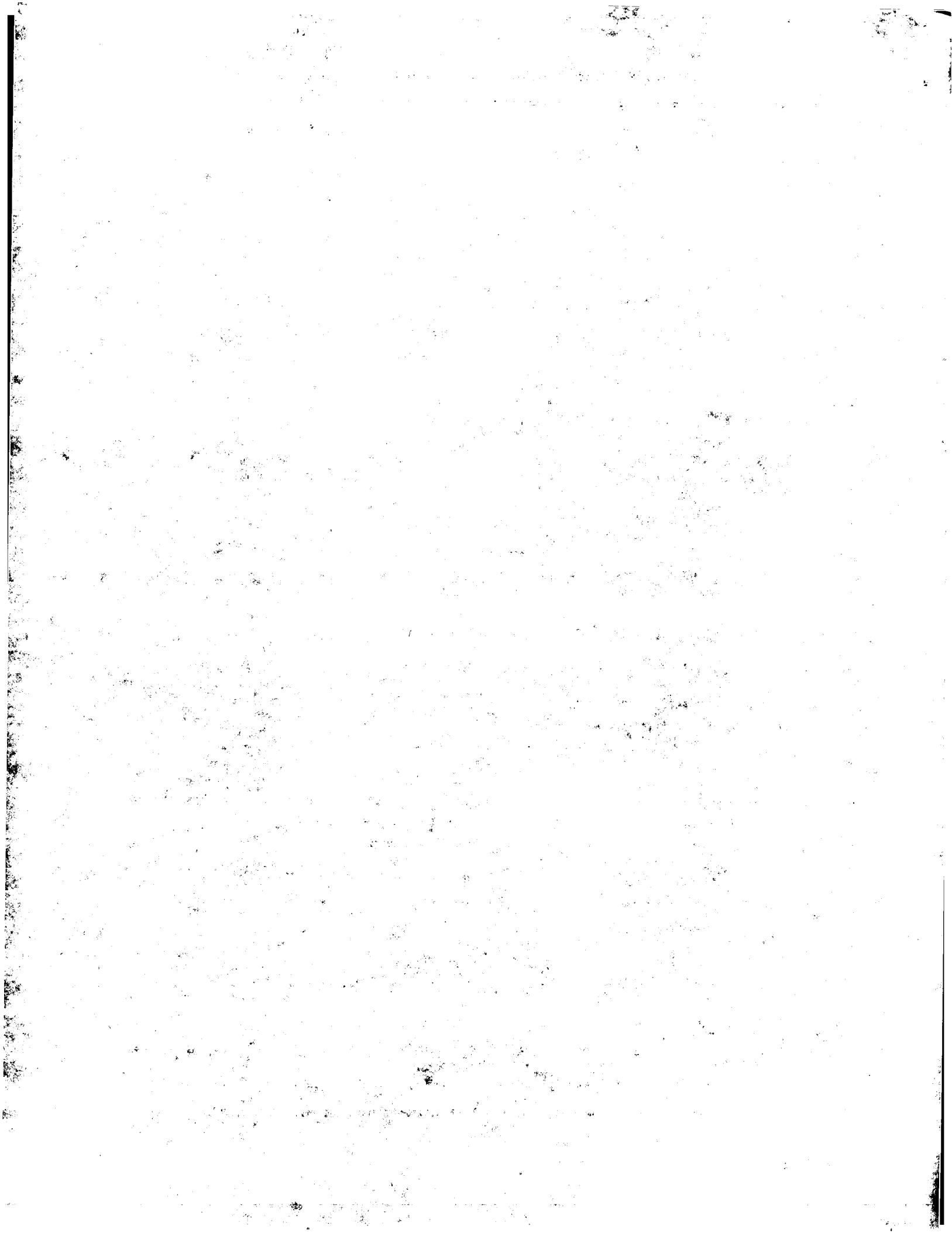
2. Citations and explanations

- 1) The examination was conducted on the assumption that priority had been established.
- 2) The citations are numbered according to their sequence in the search report.
- 3) D4, which represents the closest prior art, describes neoplastic vascularization triggered by tissue factor (see abstract and page 57, middle column, paragraph 3).

However, in light of this information pertaining to tumours, the use of tissue factor as an agent in the targeted therapeutic activation of vascularization or to promote wound healing would not be obvious to a person skilled in the art.

Therefore, the subject matter of Claims 1-17 involves an inventive step.

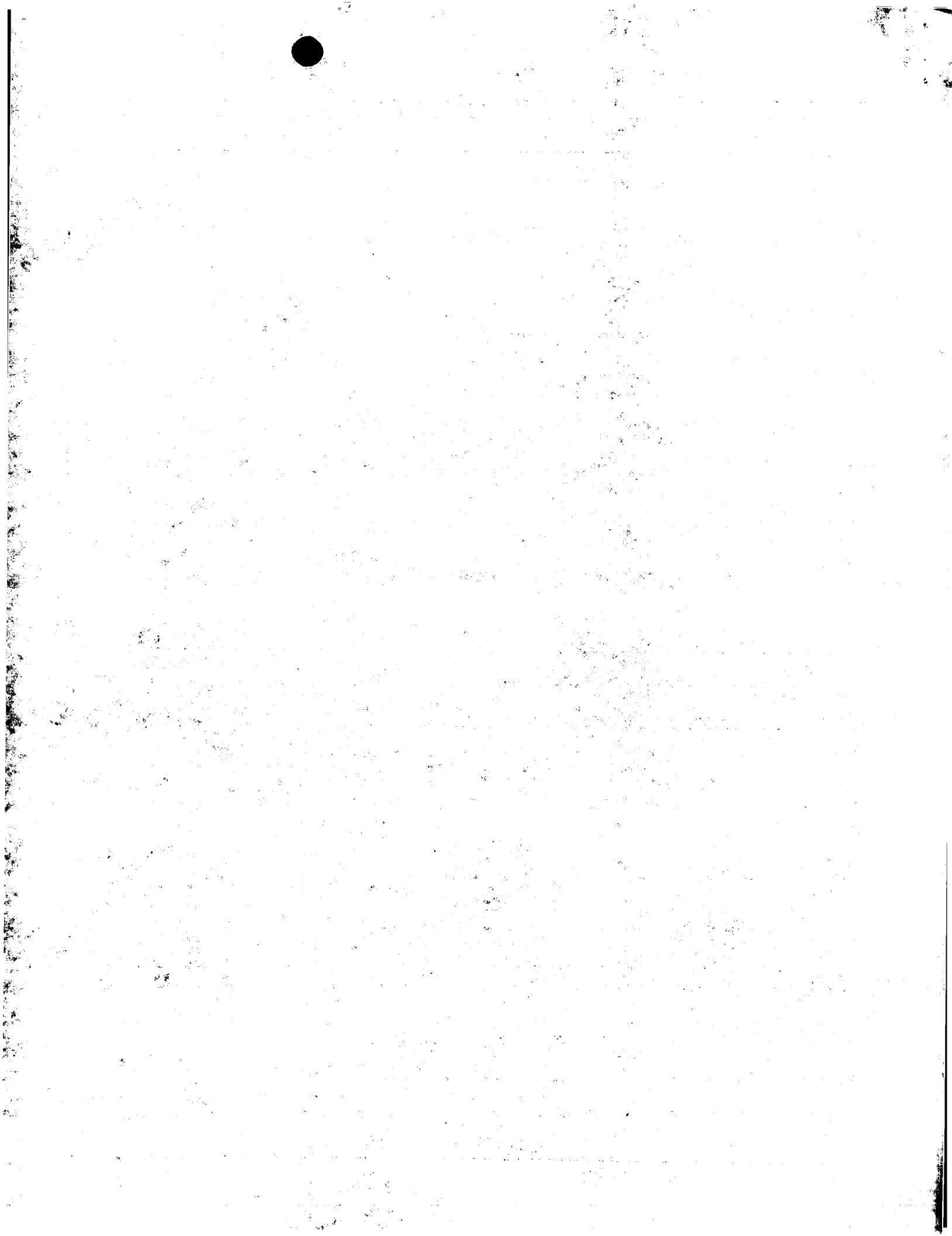
A further indication of the involvement of inventive step is D9 (published subsequently), which recommends the use of tissue factor as an agent in treating delayed wound healing.



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/DE 98/01306

4) The PCT contains no uniform criteria for assessing the industrial applicability of Claims 1-17 in their present form. Patentability can also depend on the wording of the claims. The EPO, for example, does not recognize the industrial applicability of claims to the use of a compound in a medical treatment; it does, however, allow claims to the first use of a known compound in a medical treatment or to the use of such a compound to manufacture a drug for a new medical treatment.



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

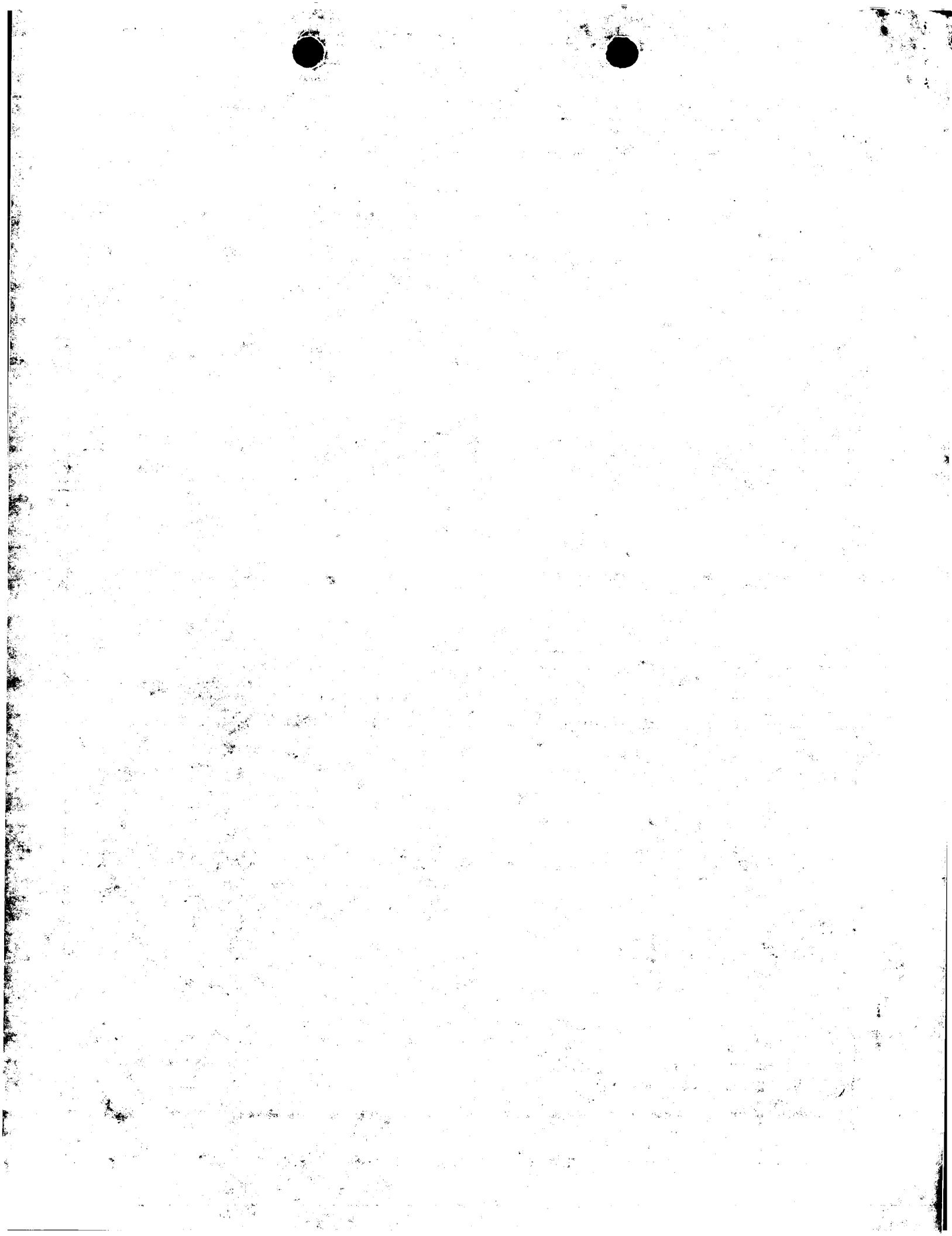
PCT/DE98/01306

VI. Certain documents cited**1. Certain published documents (Rule 70.10)**

Application No. Patent No.	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO 98 34634	13 August 1998 (13.08.1998)	06 February 1998 (06.02.1998)	06 February 1997 (06.02.1997)

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

Kind of non-written disclosure	Date of non-written disclosure (day/month/year)	Date of written disclosure referring to non-written disclosure (day/month/year)

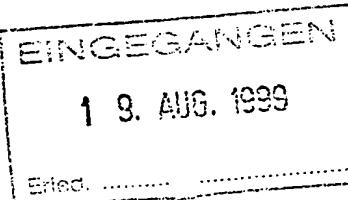


VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

An:

SCHÜSSLER, Andrea
Truderinger Strasse 246
D-81825 München
ALLEMAGNE



PCT

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG
DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNGSBERICHTS

(Regel 71.1 PCT)

Absendedatum
(Tag/Monat/Jahr) 18.08.99

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
M 4297 - sch/msl

WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE98/01306

Internationales Anmelde datum (Tag/Monat/Jahr)
08/05/1998

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)
09/05/1997

Anmelder
MERCKLE GMBH et al.

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.

4. ERINNERUNG

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämtern sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde



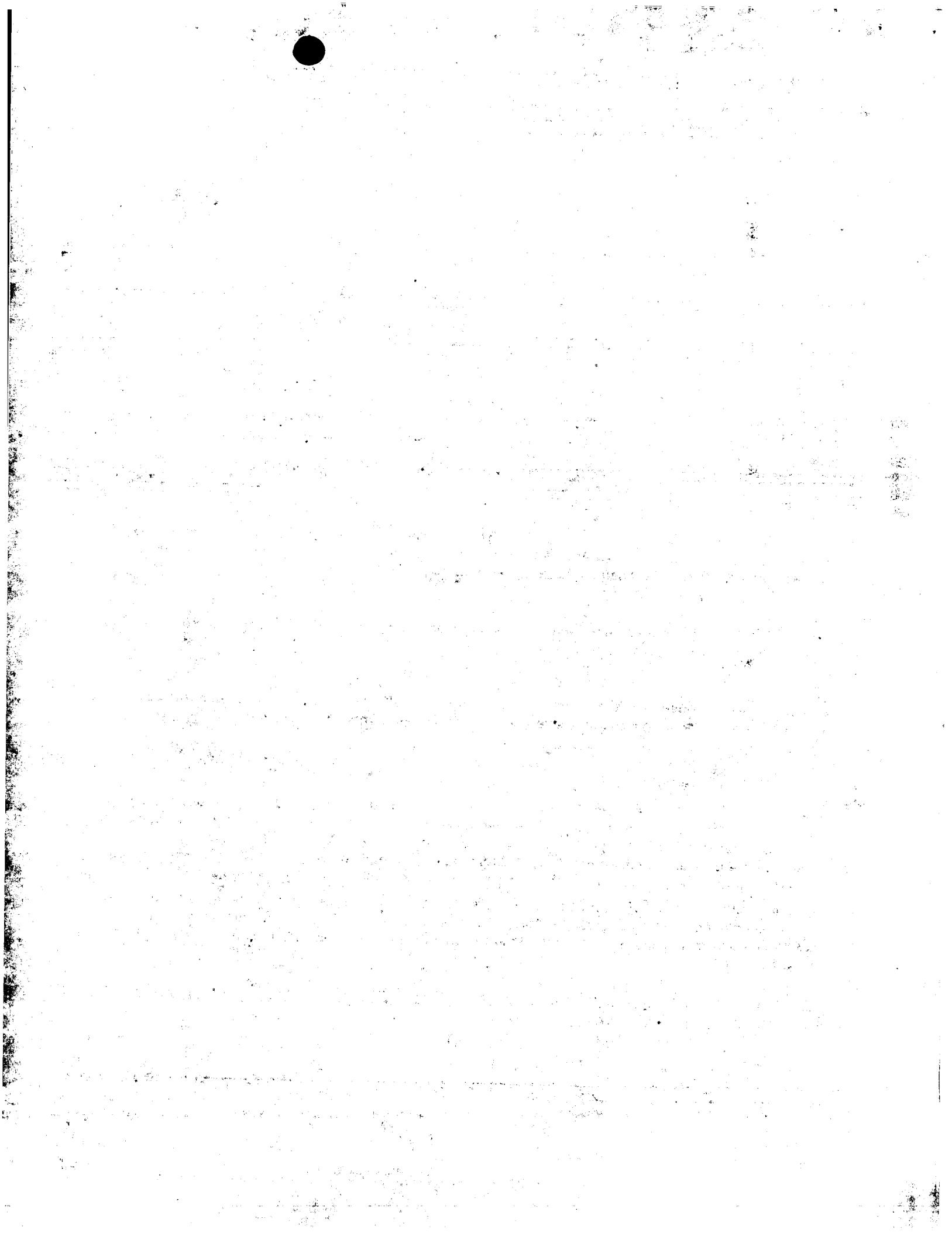
Europäisches Patentamt
D-80298 München
Tel. (+49-89) 2399-0 Tx: 523656 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Bevollmächtigter Bediensteter

THORNTON, J

Tel. (+49-89) 2399-8072





VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

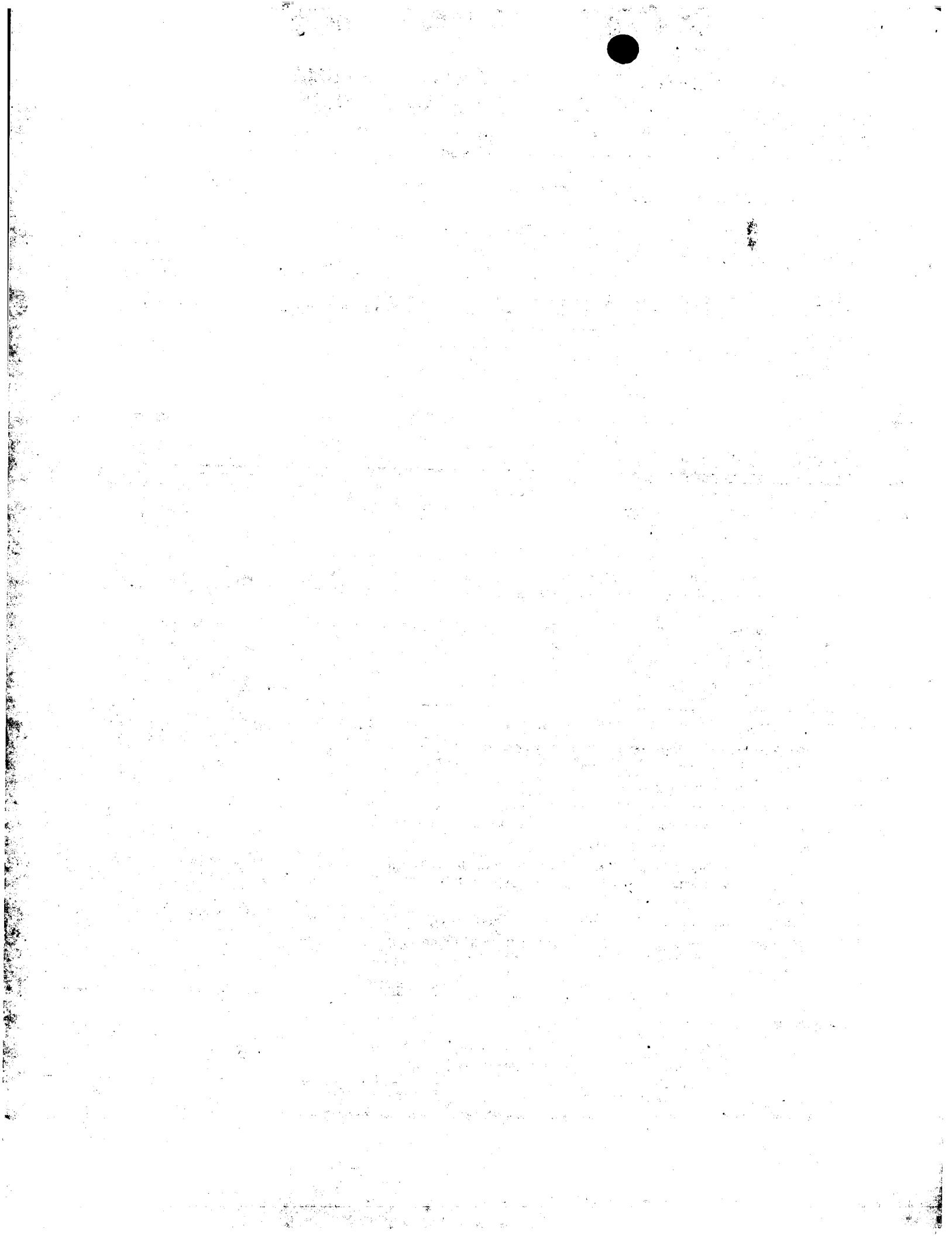
INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts M 4297 - sch/msl	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416)
Internationales Aktenzeichen PCT/DE98/01306	Internationales Anmelde datum (Tag/Monat/Jahr) 08/05/1998	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 09/05/1997
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K38/36		
Anmelder MERCKLE GMBH et al.		
<p>1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).</p> <p>- Diese Anlagen umfassen insgesamt 2 Blätter.</p>		
<p>3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Grundlage des Berichts II <input type="checkbox"/> Priorität III <input type="checkbox"/> Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erforderliche Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit IV <input type="checkbox"/> Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung V <input checked="" type="checkbox"/> Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erforderliche Tätigkeit und der gewerbliche Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung VI <input checked="" type="checkbox"/> Bestimmte angeführte Unterlagen VII <input type="checkbox"/> Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung VIII <input type="checkbox"/> Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung</p>		

Datum der Einreichung des Antrags 07/12/1998	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 18.08.99
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde: Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. (+49-89) 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Bevollmächtigter Bediensteter Beeck, M Tel. Nr. (+49-89) 2399 8473





**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/DE98/01306

I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

1-8 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-17 eingegangen am 30/04/1999 mit Schreiben vom 29/04/1999

Zeichnungen, Blätter:

1/5-5/5 ursprüngliche Fassung

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

Beschreibung, Seiten:
 Ansprüche, Nr.:
 Zeichnungen, Blatt:

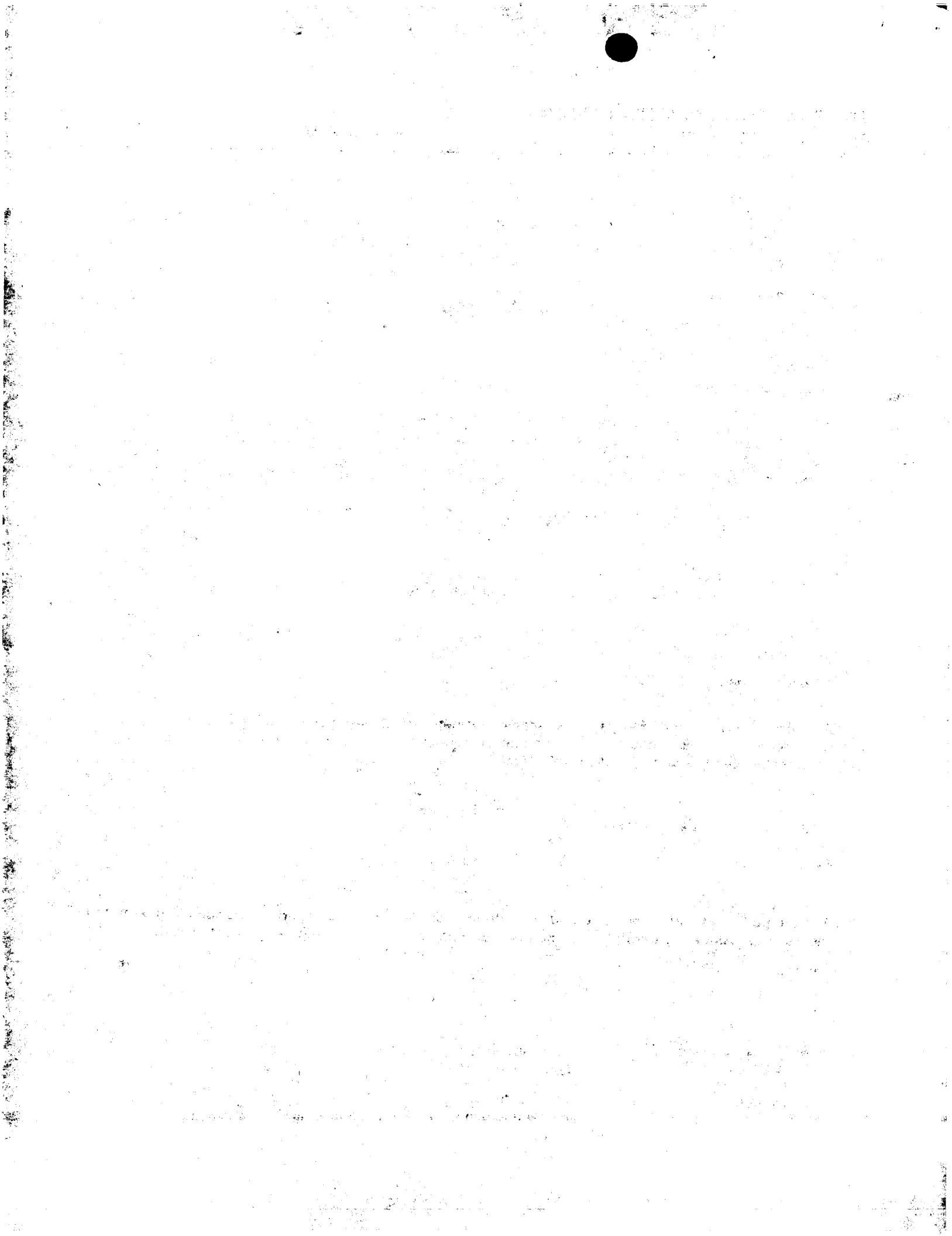
3. Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-17
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-17
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	
	Nein: Ansprüche	1-17 siehe Abschnitt V



**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/DE98/01306

2. Unterlagen und Erklärungen

siehe Beiblatt

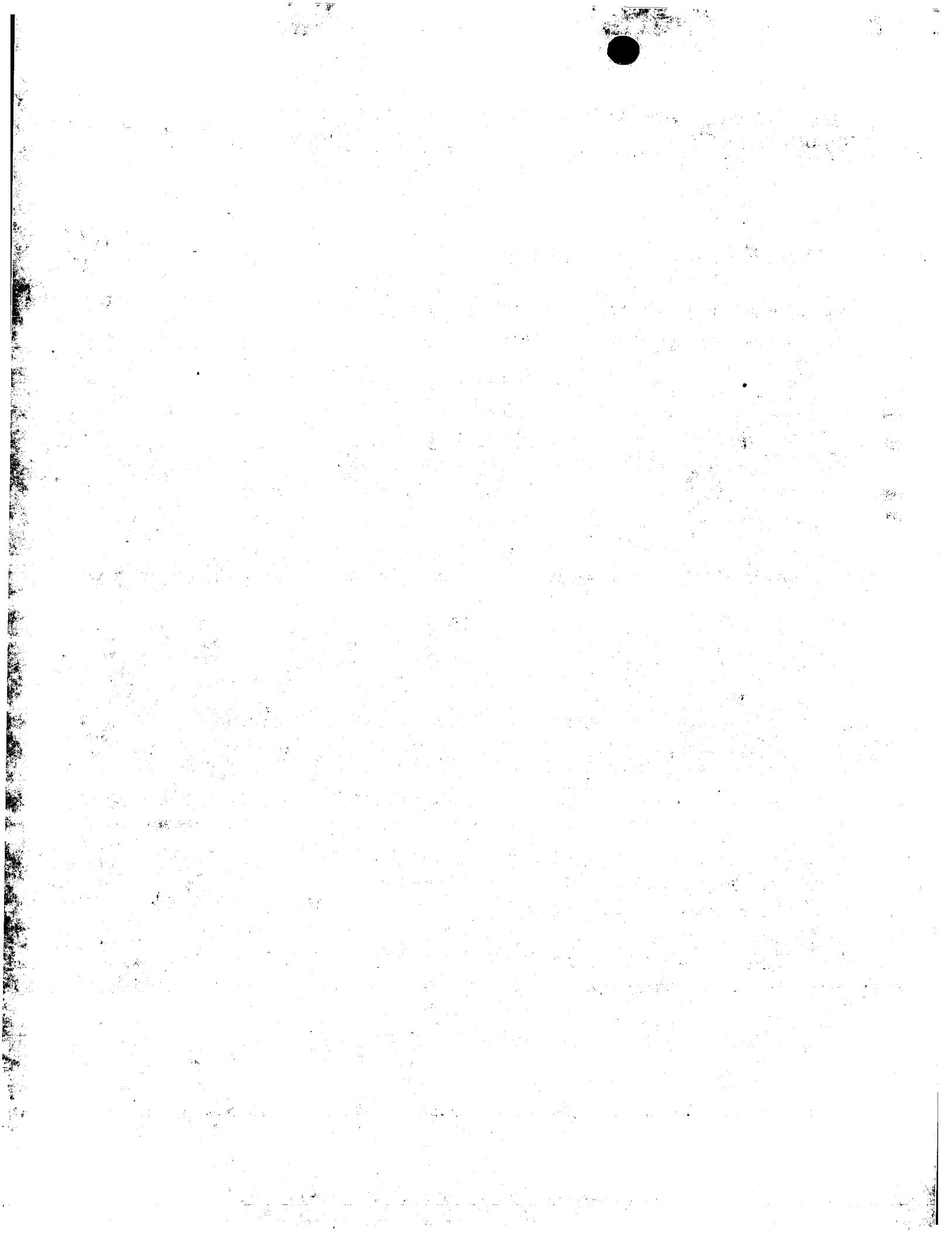
VI. Bestimmte angeführte Unterlagen

1. Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)

und / oder

2. Nicht-schriftliche Offenbarungen (Regel 70.9)

siehe Beiblatt



ABSCHNITT V:

- 1) Die Prüfung wurde unter der Annahme durchgeführt, daß die Priorität wirksam ist.
- 2) Die Dokumente werden gemäß ihrer Reihenfolge im Recherchenbericht numeriert.
- 3) Nächstliegendes Dokument ist D4, das beschreibt, daß Tissue-Faktor die Gefäßbildung in Tumoren aktiviert (siehe die Zusammenfassung und S. 57, mittlere Spalte, dritter Absatz).

Im Hinblick auf diese Information betreffend Tumore war es für den Fachmann jedoch nicht naheliegend, Tissue-Faktor als Therapeutikum zur gezielten therapeutischen Aktivierung der Gefäßbildung oder zur Wundheilung zu verwenden.

Daher beruht der Gegenstand der Patentansprüche 1 bis 17 auf einer erforderlichen Tätigkeit.

Ein weiteres Indiz für das Vorliegen einer erforderlichen Tätigkeit ist das nachveröffentlichte Dokument D9, das Tissue-Faktor als Mittel bei verzögerter Wundheilung empfiehlt.

- 4) Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der vorliegenden Ansprüche 1-17 gewerbl. anwendbar sind, enthält der PCT keine eindeutigen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerbl. anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

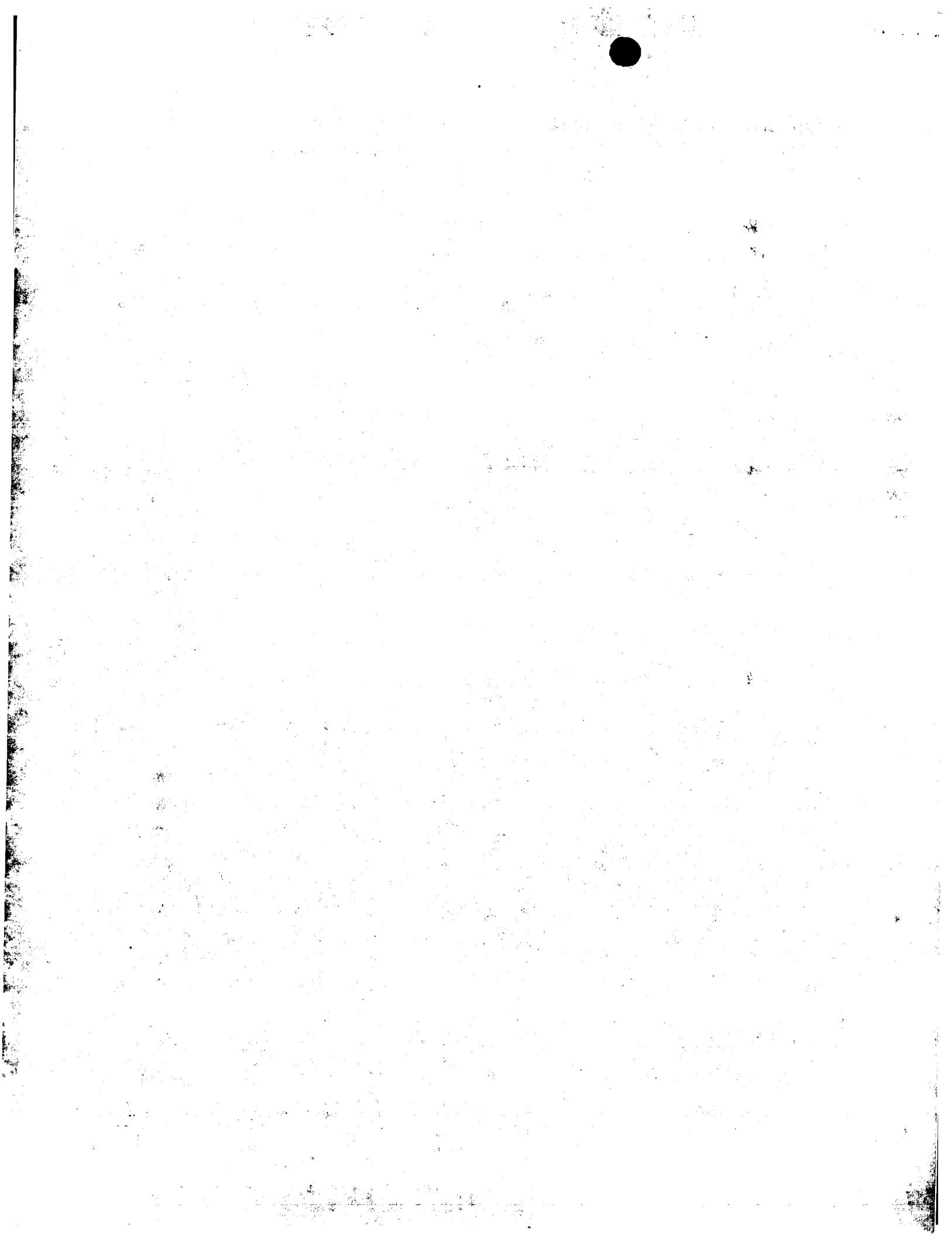
**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/DE98/01306

Abschnitt VI:

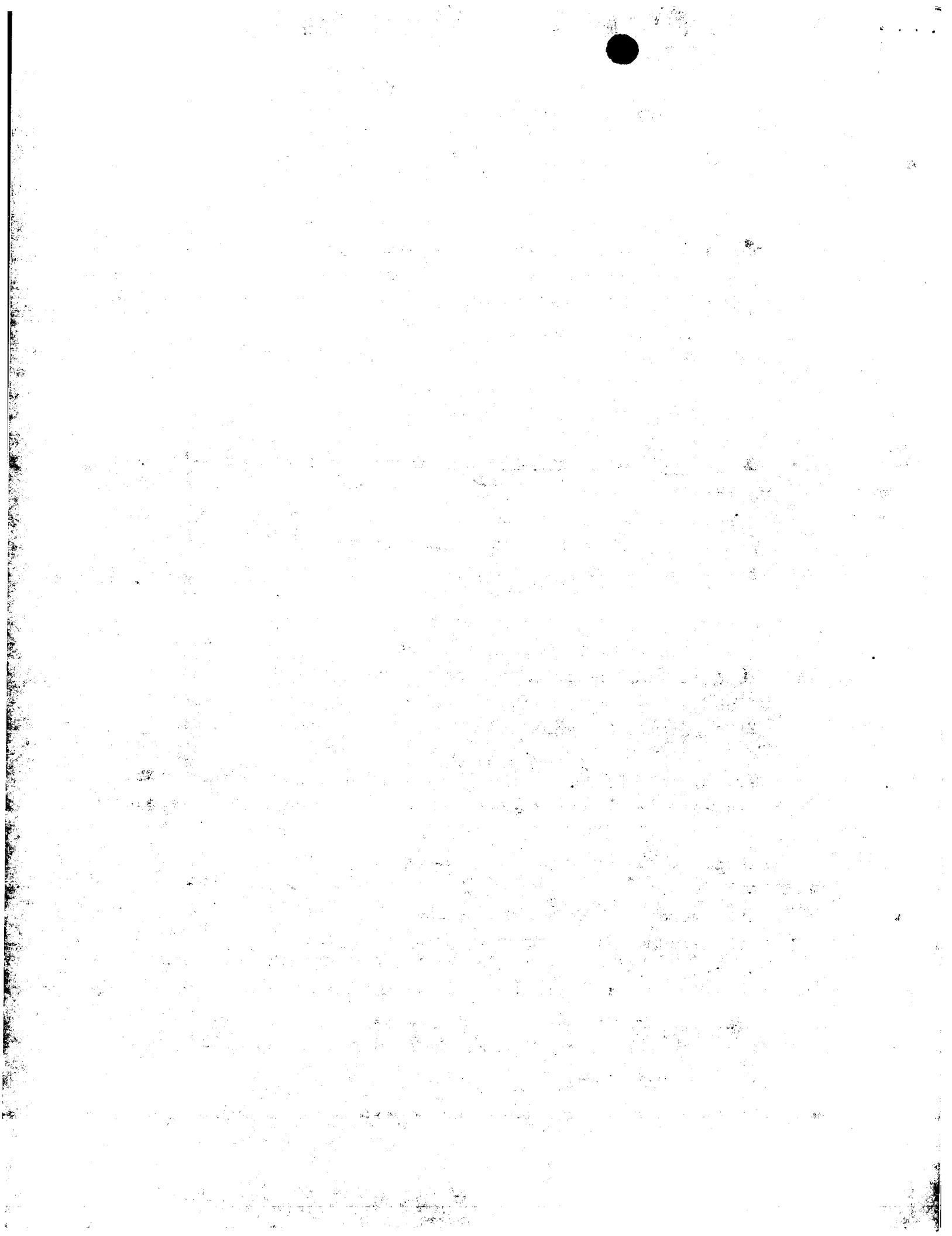
Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)

Anmelde Nr. Patent Nr.	Veröffentlichungsdatum (Tag/Monat/Jahr)	Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)	Prioritätsdatum (zu Recht beansprucht) (Tag/Monat/Jahr)
WO 98 34634	13.8.98	6.2.98	6.2.97



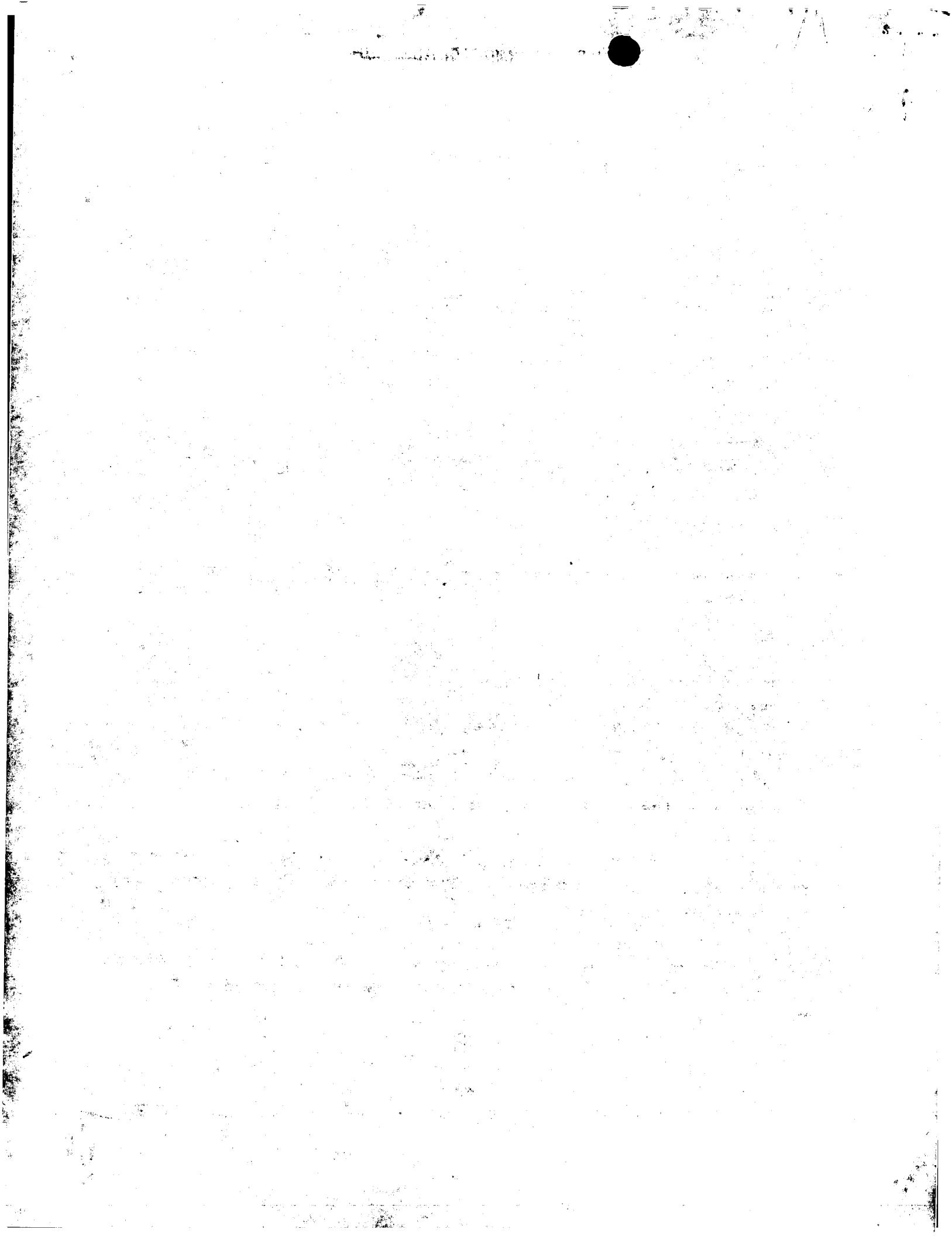
Patentansprüche

1. Verwendung von Tissue-Faktor oder einem Fragment davon zur gezielten therapeutischen Beeinflussung von Gefäßbildung durch Induktion einer lokalen Expression einer Tissue-Faktor Nukleinsäure oder durch lokale Applikation eines funktionellen Tissue-Faktor Proteins.
2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Beeinflussung eine Aktivierung von Gefäßbildung ist.
3. Verwendung von Tissue-Faktor oder einem Fragment davon zur Beeinflussung der Wundheilung durch Induktion einer lokalen Expression einer Tissue-Faktor Nukleinsäure oder durch lokale Applikation eines funktionellen Tissue-Faktor Proteins.
4. Verwendung nach Anspruch 3, wobei es sich um die Wundheilung bei Diabetis mellitus, Vaskulitis, arterieller Verschlußkrankheit, chronischem venösem und infiziertem Ulcus, Innervationsstörungen, Dekubitus und Nahtschwächen bei Operationen handelt.
5. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, wobei es sich um die Gefäßbildung bei Arteriosklerose, M. Crohn und C. ulcerosa, diabetischer Retinopathie und tiefer Beinvenenthrombose/Ulcus cruris handelt.
6. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, wobei es sich um die Gefäßbildung zum Ersetzen von beeinträchtigten Gefäßen handelt.
7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1-6, wobei der Tissue-Faktor oder ein Fragment davon als exprimierbare Nukleinsäure vorliegt.
8. Verwendung nach Anspruch 7, wobei die Expression der



Nukleinsäure transient ist.

9. Verwendung nach Anspruch 7 oder 8, wobei die Nukleinsäure eine DNA ist.
10. Verwendung nach einem der Ansprüche 7-9, wobei die Nukleinsäure unter der Kontrolle eines konstitutiven oder induzierbaren Promotors steht.
11. Verwendung nach einem der Ansprüche 7-10, wobei die Nukleinsäure in einem Sindbis-Virus-Replikon-Vektor vorliegt.
12. Verwendung nach einem der Ansprüche 7-10, wobei die Nukleinsäure unter der Kontrolle eines CMV- oder SV40-Promotors steht.
13. Verwendung nach einem der Ansprüche 1-12, wobei der Tissue-Faktor in einem Liposom oder auf einem Träger, insbesondere Goldpartikel, vorliegt.
14. Verwendung nach einem der Ansprüche 1-13, wobei der Tissue-Faktor in Kombination mit weiteren die Bildung von Gefäßen fördernden Faktoren vorliegt.
15. Verwendung nach Anspruch 14, wobei die Faktoren als exprimierbare Nukleinsäuren oder funktionelle Proteine vorliegen.
16. Verwendung nach Anspruch 14 oder 15, wobei einer der Faktoren VEGF ist.
17. Verwendung nach einem der Ansprüche 1-16, wobei der Tissue-Faktor in einer pharmazeutischen Zusammensetzung vorliegt.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l. Application No

PCT/DE 98/01306

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 6 A61K38/36 A61K39/395 A61K31/70 //C12N15/12, C07K14/745,
 (A61K38/36, 38:19)

According to International Patent Classification(IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Y. ZHANG ET AL.: "TISSUE FACTOR CONTROLS THE BALANCE OF ANGIOGENIC AND ANTIANGIOGENIC PROPERTIES OF TUMOR CELLS IN MICE." THE JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, vol. 94, no. 3, September 1994, pages 1320-1327, XP002081086 NEW YORK, N.Y., US see the whole document ---	1,2, 7-18,20, 21
Y	WO 94 05328 A (THE SCRIPPS RESEARCH INSTITUTE) 17 March 1994 see claims 1-12,15-19; example IX ---	19
Y	---	19

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

16 October 1998

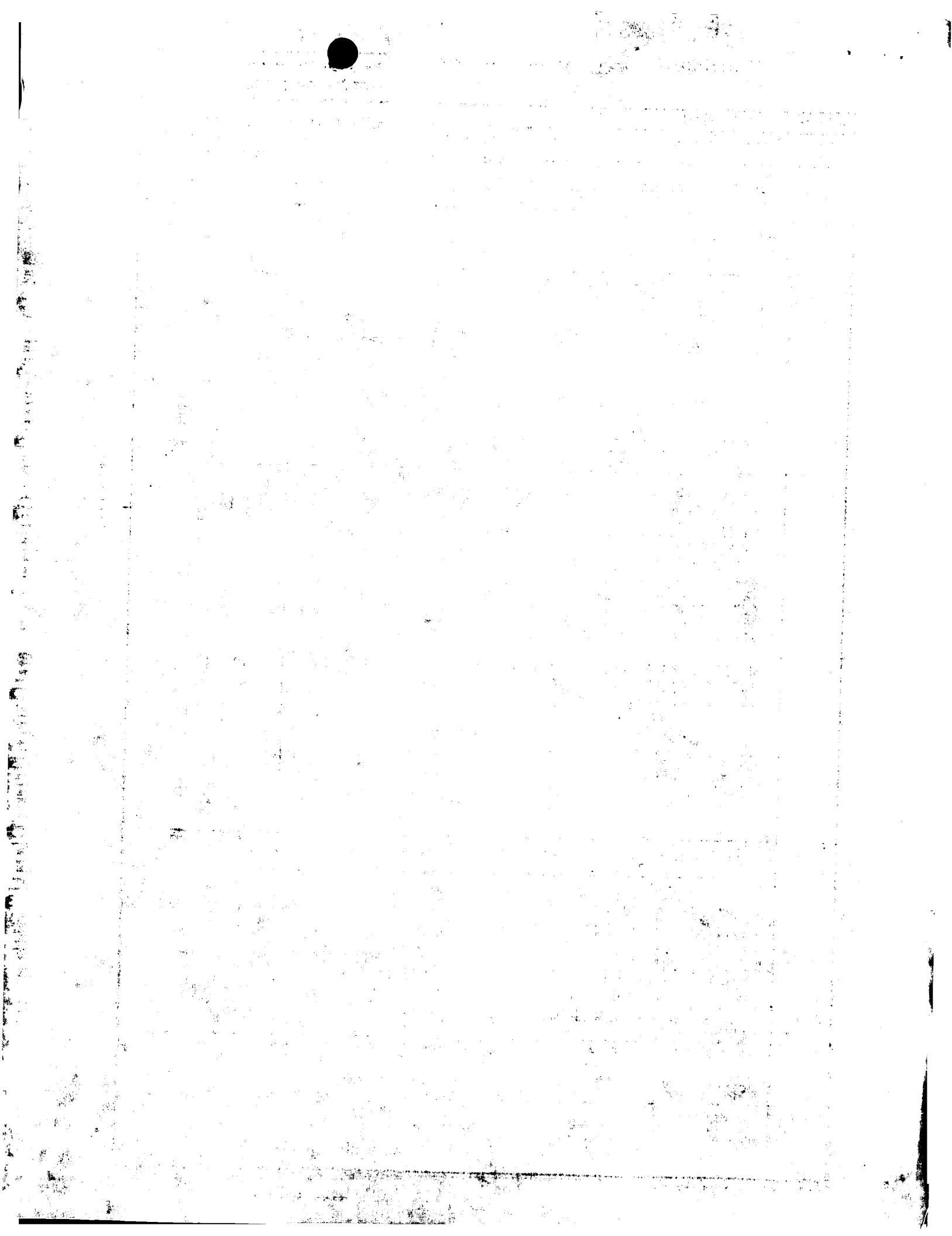
02/11/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5010 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ryckebosch, A



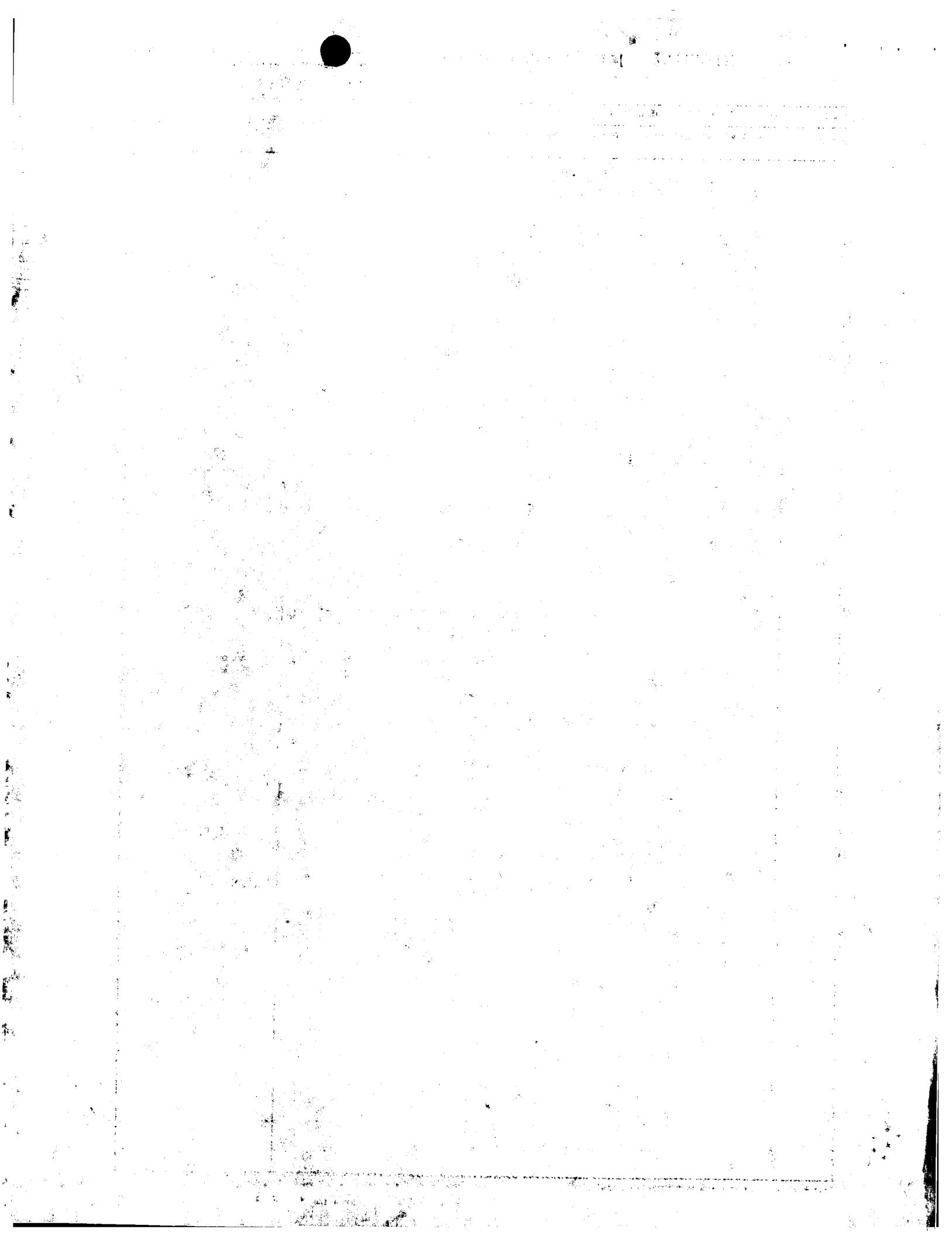
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l. Search Application No

PCT/DE 98/01306

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	M. SHOJI ET AL.: "TISSUE FACTOR (TF) REGULATES THE EXPRESSION OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (VEGF) IN VITRO AND AGIOGENESIS IN VIVO." BLOOD, vol. 88, no. 10 SUPPL 1 (PART 1 OF 2), 15 November 1996, page 514a XP002081087 NEW YORK, N.Y., US see abstract nr.2046 (107-IV) ---	1,2,7-17
X	M. SHOJI ET AL.: "MOLECULAR MECHANISMS LINKING THROMBOSIS AND ANGIOGENESIS IN CANCER." TRENDS IN CARDIOVASCULAR MEDICINE, vol. 7, no. 2, February 1997, pages 52-59, XP002081088 NEW YORK, N.Y., US see page 57, middle column, paragraph 3 ---	1,2
X	P. CARMELIET ET AL.: "ROLE OF TISSUE FACTOR IN EMBRYONIC BLOOD VESSEL DEVELOPMENT." NATURE, vol. 383, 5 September 1996, pages 73-75, XP002081089 LONDON GB see page 73, left-hand column, paragraph 1 ---	1,2
A	J. CONTRINO ET AL.: "IN SITU DETECTION OF TISSUE FACTOR IN VASCULAR ENDOTHELIAL CELLS: CORRELATION WITH THE MALIGNANT PHENOTYPE OF HUMAN BREAST DISEASE." NATURE MEDICINE., vol. 2, no. 2, February 1996, pages 209-215, XP002081090 NEW YORK, N.Y., US see the whole document ---	1-21
A	J.N. WILCOX ET AL.: "LOCALIZATION OF TISSUE FACTOR IN THE NORMAL VESSEL WALL AND IN THE ATHEROSCLEROTIC PLAQUE." PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, vol. 86, April 1989, pages 2839-2843, XP002081091 WASHINGTON US see the whole document ---	1-21
E	WO 98 34634 A (ENTREMED, INC.) 13 August 1998 see page 8, line 3 - line 10; claims ---	18,21
		-/-

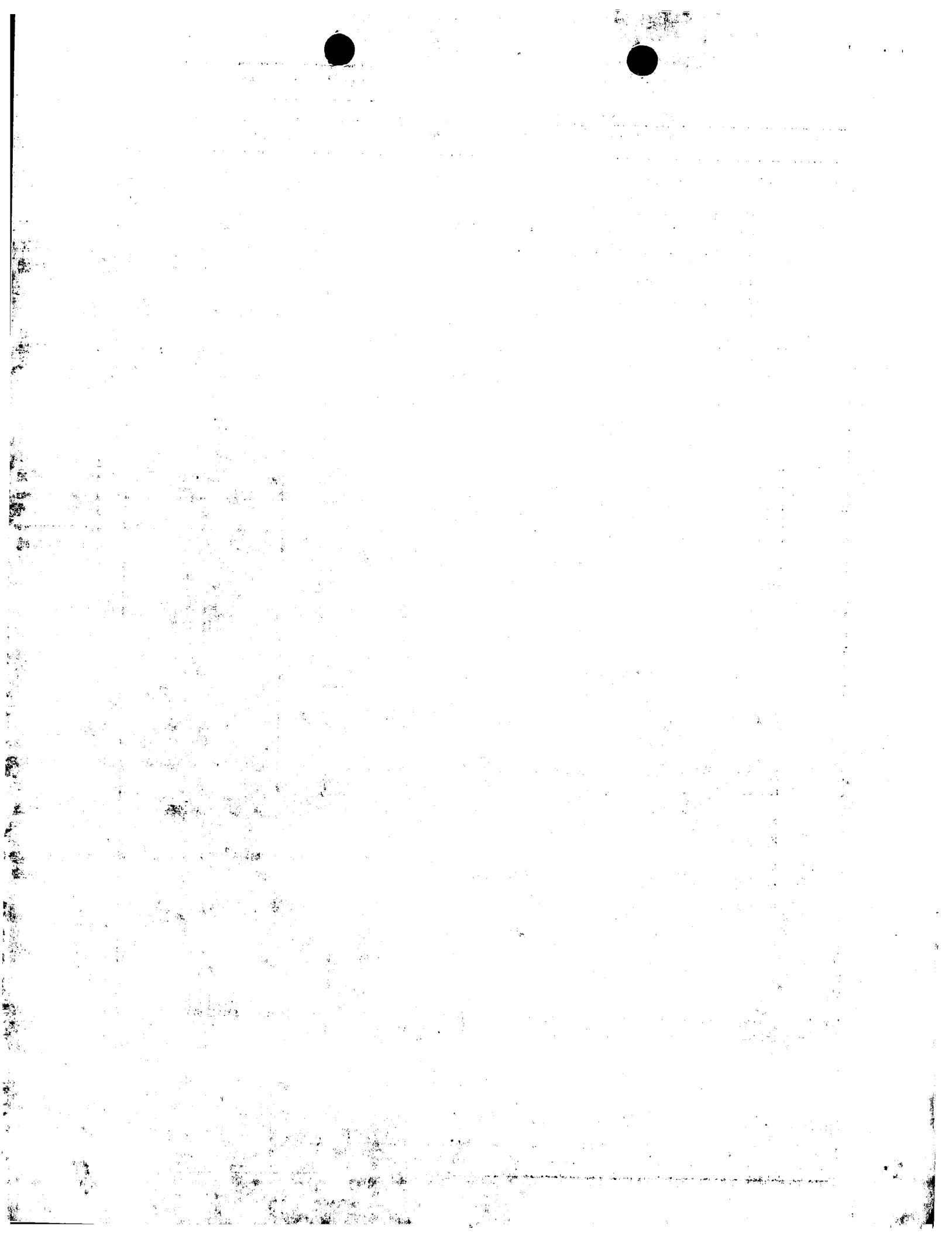


INTERNAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DE 98/01306

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
T	K. NAKAGAWA ET AL.: "THE ANGIOGENIC EFFECT OF TISSUE FCTOR ON TUMORS ND WOUNDS." SEMINARS IN THROMBOSIS AND HEMOSTASIS, vol. 24, no. 3, 1998, pages 207-210, XP002081092 NEW YORK, N.Y., US see the whole document -----	1-21



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE 98/01306

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Observation: Although claims 1-21 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

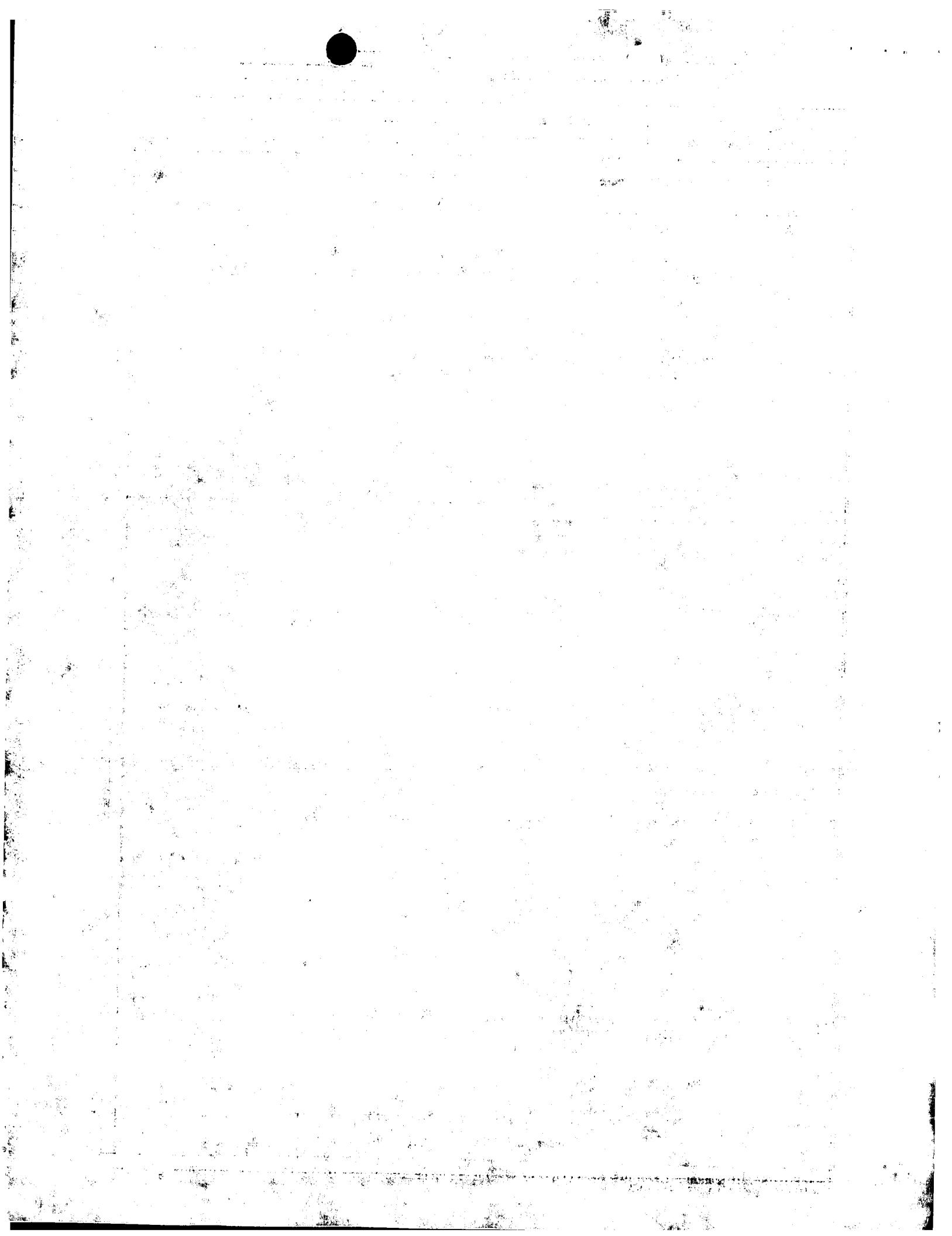
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.



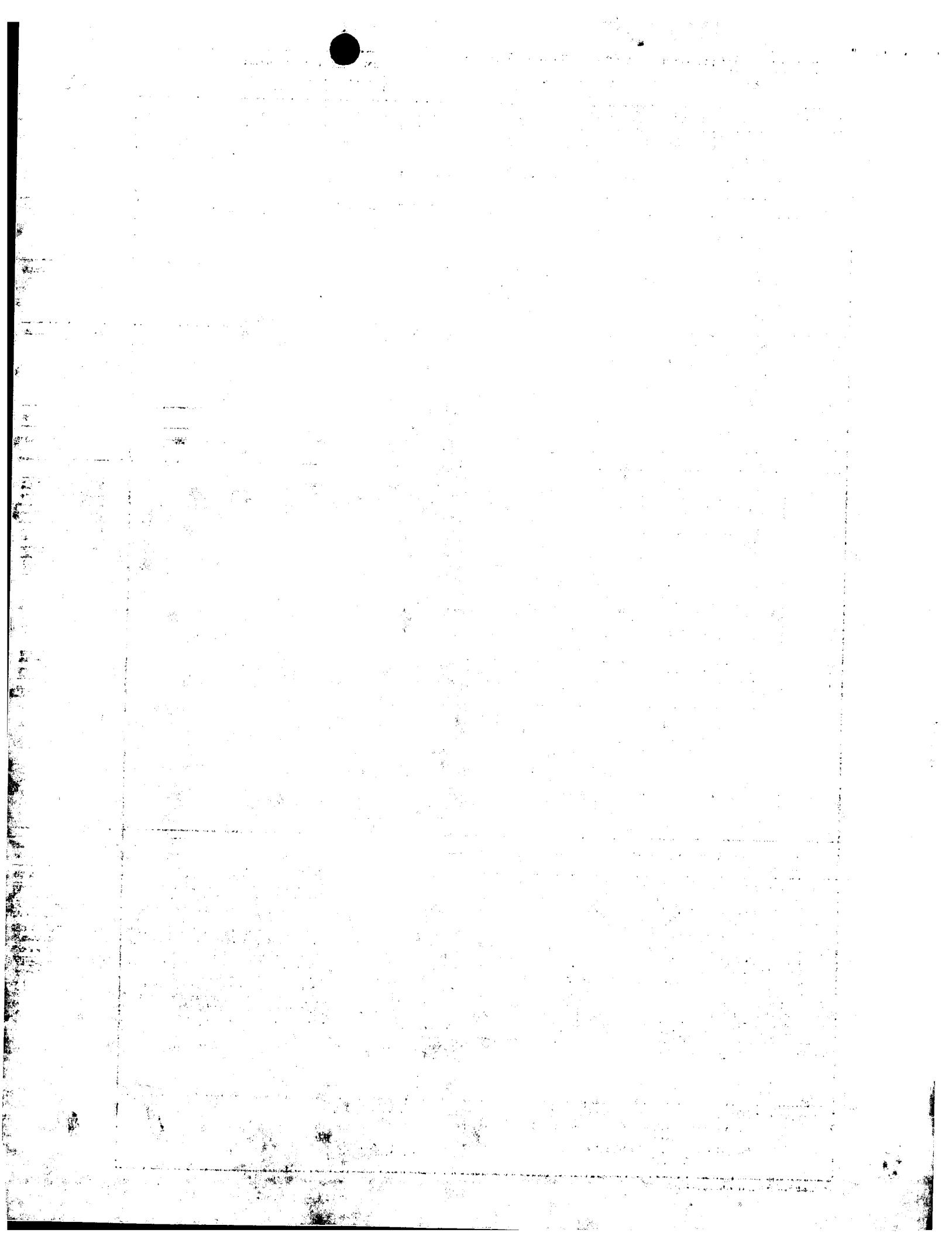
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 98/01306

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9405328 A	17-03-1994	AU 5093593 A	29-03-1994
WO 9834634 A	13-08-1998	NONE	



INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Int. nationales Aktenzeichen

PCT/DE 98/01306

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 6 A61K38/36 A61K39/395 A61K31/70 //C12N15/12, C07K14/745,
 (A61K38/36, 38:19)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestpräilstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K C07K

Recherchierte aber nicht zum Mindestpräilstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ²	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	Y. ZHANG ET AL.: "TISSUE FACTOR CONTROLS THE BALANCE OF ANGIOGENIC AND ANTIANGIOGENIC PROPERTIES OF TUMOR CELLS IN MICE." THE JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, Bd. 94, Nr. 3, September 1994, Seiten 1320-1327, XP002081086 NEW YORK, N.Y., US siehe das ganze Dokument ---	1,2, 7-18,20, 21
Y	WO 94 05328 A (THE SCRIPPS RESEARCH INSTITUTE) 17. März 1994 siehe Ansprüche 1-12,15-19; Beispiel IX ---	19
Y	---	19

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

16. Oktober 1998

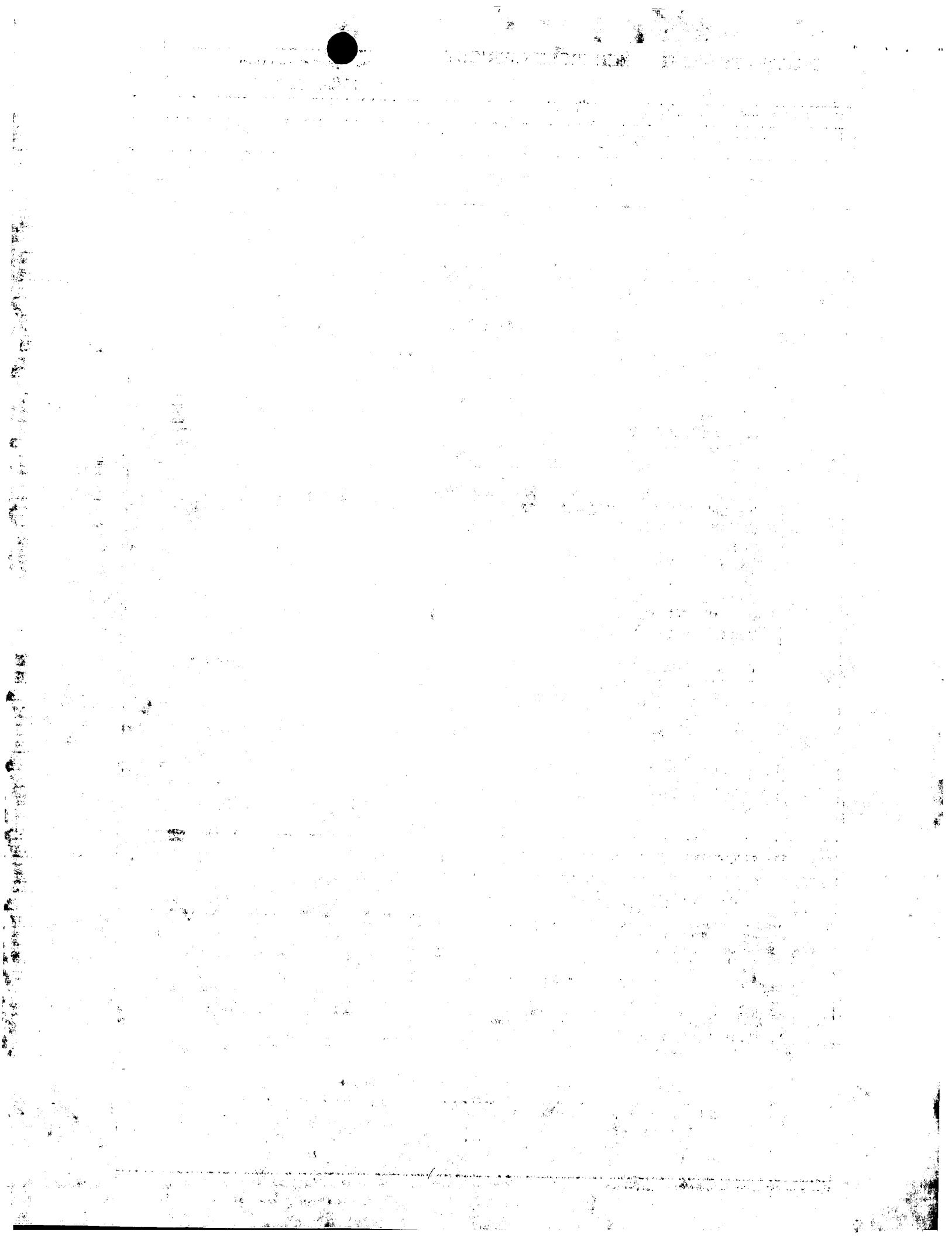
02/11/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5018 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Ryckebosch, A



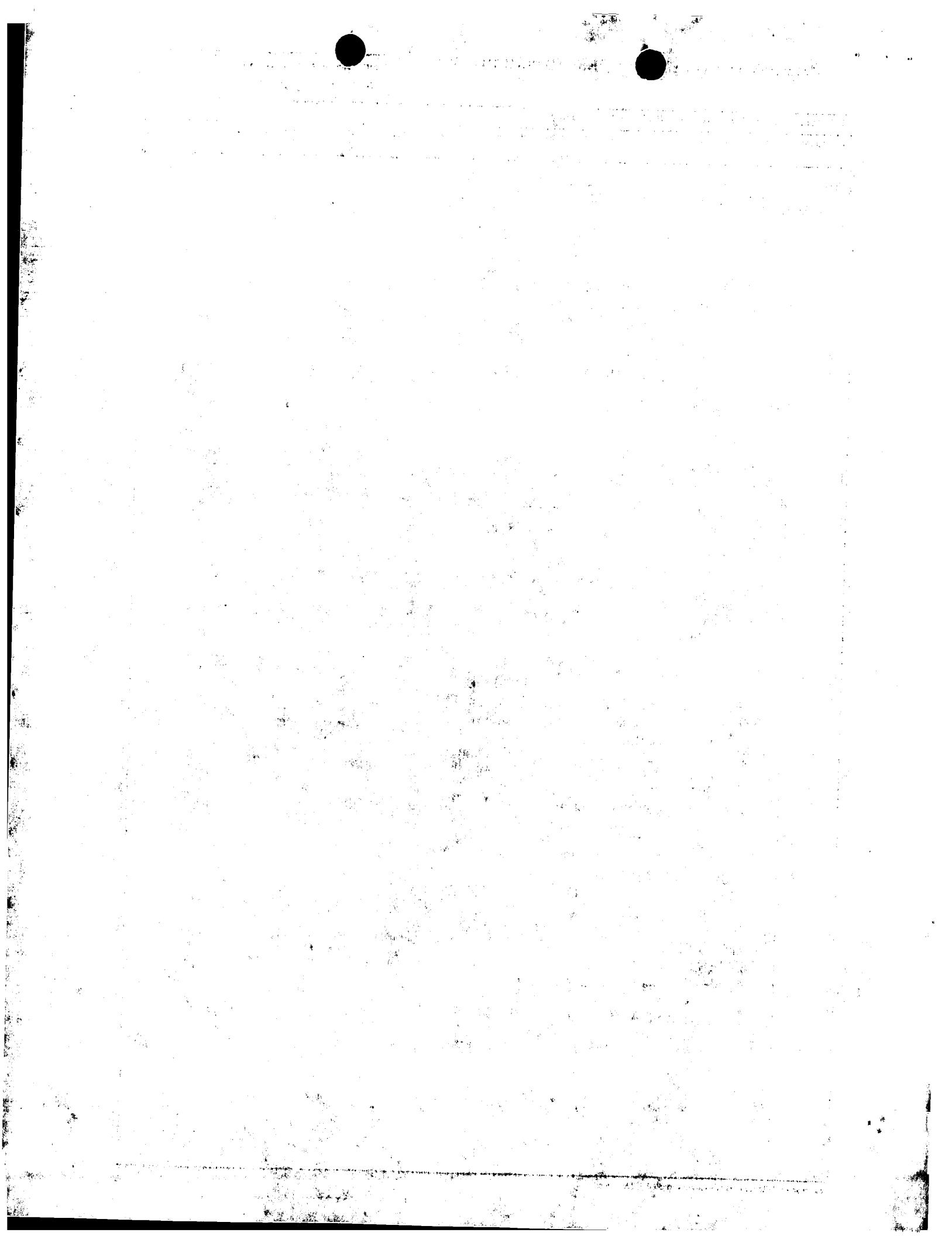
INTERNATIONALES FORSCHERCHENBERICHT

Int. nationales Aktenzeichen

PCT/DE 98/01306

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	M. SHOJI ET AL.: "TISSUE FACTOR (TF) REGULATES THE EXPRESSION OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (VEGF) IN VITRO AND AGIOGENESIS IN VIVO." BLOOD, Bd. 88, Nr. 10 SUPPL 1 (PART 1 OF 2), 15. November 1996, Seite 514a XP002081087 NEW YORK, N.Y., US siehe zusammenfassung nr.2046 (107-IV) ---	1,2,7-17
X	M. SHOJI ET AL.: "MOLECULAR MECHANISMS LINKING THROMBOSIS AND ANGIOGENESIS IN CANCER." TRENDS IN CARDIOVASCULAR MEDICINE, Bd. 7, Nr. 2, Februar 1997, Seiten 52-59, XP002081088 NEW YOK, N.Y., US siehe Seite 57, mittlere Spalte, Absatz 3	1,2
X	P. CARMELIET ET AL.: "ROLE OF TISSUE FACTOR IN EMBRYONIC BLOOD VESSEL DEVELOPMENT." NATURE, Bd. 383, 5. September 1996, Seiten 73-75, XP002081089 LONDON GB siehe Seite 73, linke Spalte, Absatz 1	1,2
A	J. CONTRINO ET AL.: "IN SITU DETECTION OF TISSUE FACTOR IN VASCULAR ENDOTHELIAL CELLS: CORRELATION WITH THE MALIGNANT PHENOTYPE OF HUMAN BREAST DISEASE." NATURE MEDICINE., Bd. 2, Nr. 2, Februar 1996, Seiten 209-215, XP002081090 NEW ORK, N.Y., US siehe das ganze Dokument	1-21
A	J.N. WILCOX ET AL.: "LOCALIZATION OF TISSUE FACTOR IN THE NORMAL VESSEL WALL AND IN THE ATHEROSCLEROTIC PLAQUE." PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, Bd. 86, April 1989, Seiten 2839-2843, XP002081091 WASHINGTON US siehe das ganze Dokument	1-21
E	WO 98 34634 A (ENTREMED, INC.) 13. August 1998 siehe Seite 8, Zeile 3 - Zeile 10; Ansprüche ---	18,21
		-/-

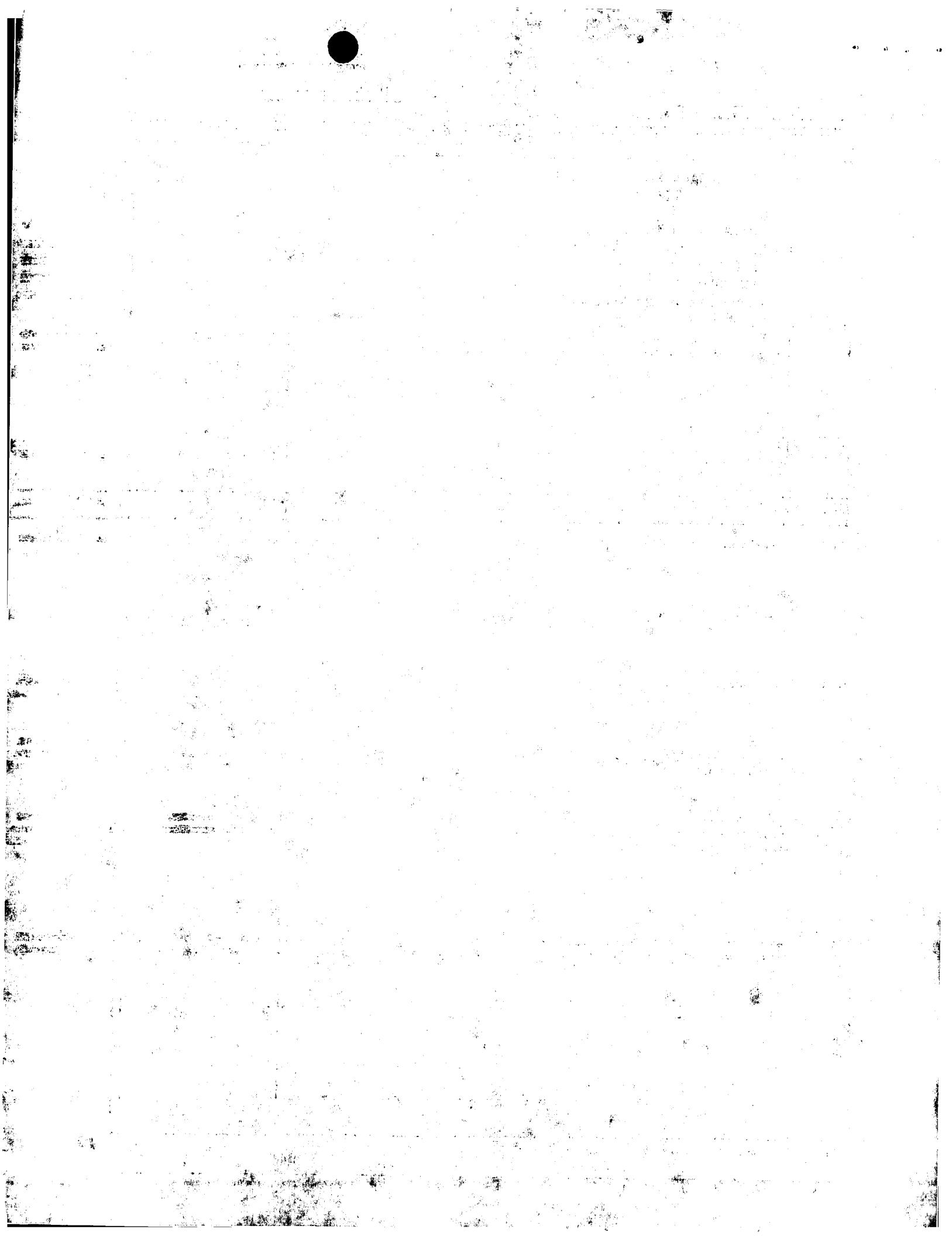


INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 98/01306

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie ²	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
T	<p>K. NAKAGAWA ET AL.: "THE ANGIOGENIC EFFECT OF TISSUE FCTOR ON TUMORS ND WOUNDS."</p> <p>SEMINARS IN THROMBOSIS AND HEMOSTASIS, Bd. 24, Nr. 3, 1998, Seiten 207-210, XP002081092</p> <p>NEW YORK, N.Y., US</p> <p>siehe das ganze Dokument</p> <p>-----</p>	1-21



Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr. weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

Bemerkung: Obwohl die Ansprüche 1-21 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. Ansprüche Nr. weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. Ansprüche Nr. weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 98/01306

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9405328 A	17-03-1994	AU 5093593 A	29-03-1994
WO 9834634 A	13-08-1998	KEINE	

